CARMEN VULPOI

Urgențe în endocrinologie

Editura "Gr. T. Popa" - U.M.F. Iași
2007

CARMEN VULPOI

Domnului Profesor,
Care mi-e "născut" în toate
urgențele. Să-i țină
Domnul 'obiceiul!
Cu drag,
Carmen

URGENȚE ÎN ENDOCRINOLOGIE

10.12.2007

Editura "Gr. T. Popa" - U.M.F. Iași
2007

Scanned with OKEN Scanner

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
VULPOI, CARMEN
Urgențe în endocrinologie / Carmen Vulpoi, - Iași:
Editura Gr. T. Popa, 2007.
Bibliogr.
ISBN 978-973-7682-32-1

616.4(075.8)

Referenți științifici: **Prof. dr. Eusebie Zbranca** – U.M.F. „Gr. T. Popa" Iași
Prof. dr. Gabriel Ungureanu – U.M.F. „Gr. T. Popa" Iași

Tehnoredactare computerizată: ing. Sorin Popescu
Coperta: Salvador Dali - "Girafă în flăcări"

Editura „Gr. T. Popa"
Universitatea de Medicină și Farmacie Iași
Str. Universității nr. 16

Toate drepturile asupra acestei lucrări aparțin autorului și Editurii „Gr.T. Popa" Iași. Nici o parte din acest volum nu poate fi copiată sau transmisă prin nici un mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, fără permisiunea scrisă din partea autorului sau a editurii.

Tiparul executat la Tipografia Universității de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași
str. Universității nr. 16, cod. 700115, Tel. 0232 267798 int. 231, Fax 0232 211820

Scanned with OKEN Scanner

Prefață

O carte e întotdeauna o provocare – cu atât mai mult o carte de urgențe.

Şi încă mai mult o carte de urgențe în endocrinologie! Lăsând la o parte mirarea glumeață a unor colegi – "dar chiar există urgențe în endocrinologie?" – sau poate tocmai pentru asta, o carte de urgențe a unei discipline cerebrale e probabil necesară. Obişnuiți cu profunzimea, nu trebuie să uităm promptitudinea. În urgențe trebuie să acționezi lăsând la o parte îndoiala. Dar pentru că obiceiurile vechi greu se leapădă, o pregătire teoretică prealabilă nu poate decât să ajute.

Dacă ar fi un ghid, ar trebui să poate să cuprindă doar algoritmuri (nu prea stufoase însă, gata de a se transforma în labirinturi!). Dacă e un manual, atunci trebuie şi câteva detalii, mai ales legate de substratul modificărilor. Rescriem lucruri ştiute, adăugăm lucruri mai noi, încercând să fim deopotrivă minuțioşi şi concişi dar, până la urmă, cred că scriem ceea ce ne-ar fi plăcut să putem citi.

Ideea acestei cărți e veche, de cel puțin 10 ani. De fiecare dată au fost însă altele de făcut, poate mai puțin importante dar mai… urgente. Şi după fiecare amânare, când reluam, reveneam doar asupra a ceea ce scrisesem deja – de fiecare dată găseam ceva de adăugat, de modificat, de cizelat – iar lucrarea în sine nu înainta de loc.

Forma actuală nu e nici cea mai bună şi, sper, nici ultima. Dar e timpul să o "lansez". Las cititorii să aprecieze dacă e utilă.

Carmen Vulpoi

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

Apoplexia hipofizară	7
Criza tireotoxică	17
Coma mixedematoasă	33
Insuficiența corticosuprarenaliană acută	47
Feocromocitomul	59
Hipercalcemia	73
Hipocalcemia	87
Hiponatremia	97

Scanned with OKEN Scanner

Apoplexia hipofizară

Apoplexia pituitară este o entitate imprecis definită Unii autori aplică termenul strict la hemoragie într-o tumoră hipofizară în vreme ce alții includ și infarctul hipoxic hipofizar.

Primul caz a fost descris în 1898 (tumoră hipofizară asociată cu hemoragie) de către Bailey. Mult mai târziu, în 1950, Brougham si colaboratorii au examinat 5 pacienți și au denumit elementele clinice datorate necrozei sau/și hemoragiei hipofizare "apoplexia hipofizară".

Aplicarea definiției mai largi a apoplexiei hipofizare, care include și lezarea unei hipofize netumorale include în această entitate sindromul Sheehan. În 1937, Sheehan a raportat 11 cazuri de femei care au murit în postpartum și care prezentau necroză a hipofizei anterioare. Nouă din aceste 11 cazuri au avut hemoragie severă la naștere.

În ultimii 20 de ani serii mici de cazuri au fost raportate, dar afectarea rămâne insuficient cunoscută și frecvent subdiagnosticată.

Definiție

Apoplexia hipofizară este descrisă clasic drept rezultatul unei hemoragii sau al unui infarct hipofizar, cel mai frecvent survenite pe un adenom hipofizar, având ca manifestări caracteristice:

- cefaleea, asociată frecvent cu greață, vertij, meningism;
- oftalmoplegie și scăderea acuității vizuale;
- alterarea stării de conștiență
- frecvent asociată cu semne clinice de insuficiență hipofizară

Frecvență

– *adenoamele hipofizare* reprezintă aproximativ 10% din tumorile intracraniene, rata medie a degenerării lor hemoragice fiind de 9,5-15,8%, cu limite între 0,6 – 27,7% (față de 1,3-9,6% pentru alte tumori intracraniene). Deși majoritatea acestor hemoragii sunt silențioase, apoplexia este diagnosticată în 2-10% din adenoame, în cca 50% cazuri apoplexia apărând la pacienți care nu erau cunoscuți anterior cu adenom hipofizar. Riscul este similar pentru toate tipurile de tumori hipofizare și nu depinde de dimensiunea tumorii;

– recurența este rară și a fost documentată în puține cazuri;

Scanned with OKEN Scanner

– bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile, în unele serii raportul bărbați/femei fiind de 2/1;
– vârsta variază între prima și a opta decadă de viață, cel mai frecvent afectate fiind decada a cincea și a șasea.

Etiopatogenie

Hipofiza anterioară este perfuzată de un sistem venos portal care trece prin tija hipofizară, această particularitate a vascularizației contribuind probabil la frecvența apoplexiei hipofizare. Infarctul sau hemoragia hipofizară, cauzele apoplexiei hipofizare, pot apare în urma unei alterări a fluxului sanguin hipofizar ce poate determina fie hipo- fie hiperperfuzie.

Infarctul. Sistemul port hipotalamo-hipofizar este susceptibil la compresiune – prin creşterea presiunii intracraniene (strănut, ventilație cu presiune pozitivă), creşterea în dimensiuni a tumorii hipofizare sau a hipofizei inseşi, cu crearea unui efect de masă, evenimente care pot determina hipoperfuzie. In unele cazuri s-a sugerat o creştere rapidă a tumorii, cu un necesar crescut de aport sanguin care depăşeşte aportul local, dar majoritatea tumorilor care dezvoltă apoplexie sunt tumori cu creştere lentă.

Hemoragia hipofizară poate apare per primam sau ca reperfuzie după infarct. Printre mecansimele presupuse în literatuă se află tratamentul anticoagulant, suprastimularea prin teste cu administrare exogenă de hormoni hipotalamici (mai des incriminat fiind TRH), hiperperfuzia hipofizară sau ruptura vaselor devenite friabile în urma creşterii tumorale.

În genere, aceste mecanisme sunt mai puțin aplicabile la apoplexia hipofizară care apare în absența unei tumori hipofizare, ceea ce sprijină ideea contribuției unor factori extrinseci ca afecțiunile sistemice, unele proceduri sau medicamente.

Etiologie

Apoplexia hipofizară poate să apară la pacienți fără antecedente de afectare hipofizară şi fără "factori precipitanți" evidenți.

Pornind de la posibilii factori favorizanți la un grup de 30 pacienți consecutivi, Biousse *et al* (art.cit.) realizează o clasificare a acestori factori în patru categorii:

1. **Fluctuații ale tensiunii arteriale.**
- hipotensiunea în chirurgie cardiacă, hemodializă, laminectomie lombară;
- creştere tranzitorie a presiunii intracraniene: tuse, strănut, venitlație cu presiune pozitivă;
- traumatisme craniene minore;
- proceduri ca: angiografie, mielografie, puncție/anestezie lombară;

Scanned with OKEN Scanner

- modificări vasculare după iradiere hipofizară (determină hipoperfuzie cronică a hipofizei).

2. Creşterea acută a fluxului sanguin hipofizar

- hipertensiunea arterială;
- cetoacidoza diabetică;

sunt considerate factori predispozanţi datorită modificărilor degenerative ale microcirculaţiei. Totuşi nu există o frecvenţă mai mare a acestor afecţiuni la pacienţii cu apoplexie hipofizară.

3. Stimularea hipofizară

- creşterea nivelulului estrogenic – sarcină

  Sindromul Sheehan (necroza hipofizară postpartum) apare la 1-2% din femeile cu hemoragie masivă la naştere. În mod normal, hipofiza se hipertrofiază în timpul sarcinii, ceea ce o face mai susceptibilă la infarctizare în cazul compromiterii fluxului sanguin. În general instalarea insuficienţei hipofizare în sindromul Sheehan se face insidios, debutând cu agalactie (absenţa lactaţiei) după naştere (datorată deficitului de prolactină), depilare pubo-axilară şi depigmentare. Tabloul clinic acu de apoplexie hipofizară este descris la o minoritate de pacienţi cu sindrom Sheehan., cazul clasic fiind cel cu amenoree postpartum, diagnosticat retrospectiv, la câţiva ani după naştere. Totuşi sindromul Sheehan trebuie considerat o urgenţă neuroendocrină cu consecinţe severe.
- teste dinamice de stimulare hipofizară cu GnRH (gonadotropin releasing-hormone), TRH (thyrotropin releasing-hormone);
- hiperstimulare hipofizară ca răspuns la stress în vederea producerii unei cantităţi mai mari de corticosteroizi:
  - intervenţii chirurgicale ("stress chirurgical");
  - afecţiuni acute sistemice;
  - infarct miocardic;
  - infecţii grave.

4. Statusul anticoagulant

- medicamente anticoagulante;
- trombolitice;
- trombocitopenia.

Elemente de diagnostic

Date clinice

Semnele şi simptomele apoplexiei hipofizare variază de la moderate la foarte severe, ameninţând prognosticul vital. Vechea clasificare a comelor hipofizare în hipotermică, hipertermică, hipoglicemică, cu tulburări electrolitice şi de

Scanned with OKEN Scanner

origine mixtă (compresiune tumorală + hipopituitarism) rămâne doar de interes istoric, în prezent aceste manifestări "grupate" practic nemaiexistând.

Cel mai frecvent, pacienții prezintă

- cefalee acută;
- semne de iritație menigeală;
- modificări vizuale.

- cefaleea

Cefaleea este primul şi cel mai frecvent simptom (95% cazuri), dominând tabloul clinic.

Mecanismul presupus este tracțiune sau iritație dura mater sellară, care este inervată de ramurile menigeale ale perechii V de nervi cranieni sau prin iritarea trigemenului de către masa în expansiune;

Cefaleea este

- severă, brusc instalată;
- retro-orbitară sau frontală la debut, dar poate deveni generalizată.

- tulburări vizuale

Tulburările vizuale includ diminuarea acuității vizuale (52%) şi a câmpului vizual (64%) prin compresiune de nerv şi/sau chiasmă optică:

- scăderea acuității vizuale;
- modificări de câmp vizual
  - hemiquadranopsie bitemporală (diminuarea câmpului vizual în cadranul temporal superior bilateral) – cel mai frecvent;
  - hemianopsie bitemporală (afectarea întregului cadran temporal);
  - hemianopsie omonimă contralaterală (temporal de o parte şi nazal de cealaltă parte) în urma implicării tractului optic (afectare mai rară).
- atrofie optică, scotom central, cecitate unilaterală (în caz de compresiune prelungită cu afectarea nervului optic).

- paralizii oculare

Apar în 78% din cazuri, prin prinderea perechilor III, IV, VI de nervi cranieni în evoluția laterală spre sinusul cavernos:

- diplopie (sesizabilă dacă starea de conştiență e păstrată)
- ptoză palpebrală, midriază unilaterală, deviere inferioară sau laterală a globului ocular – nervul oculomotor (perechea III, afectarea cea mai frecventă)
- oftalmoplegie;

- semne de iritație meningiană

Determinate de hemoragie subarahnoidiană sau hipertensiune intracraniană;

- vărsături – frecvente (69% cazuri), acompaniind cefaleea;
- redoarea cefei.

- alterarea conştienței

Este un semn de gravitate, putând indica o evoluție letală rapidă. Intensitatea

Scanned with OKEN Scanner

sa este variabilă, de la letargie până la stupoare sau comă.

Alterarea intensă a conştienţei indică necesitatea decompresiei chirurgicale.

- alte semne datorate comprimării sau invadării structurilor vecine

- *hemipareza* (ischemie periferică prin compresiunea arterei carotide interne);
- *anosmie* (compresiunea nervului olfactiv);
- *epistaxis, rinolicvoree (*erodarea peretelui intern al sinusului sfenoid);
- *durere hemifacială*, abolirea reflexelor corneene (compresiunea ramului oftalmic al trigemenului, datorită prezenţei sale în sinusul cavernos);
- *proptozis*, edem palpebral, stază venoasă palpebrală (obliterarea sinusului cavernos);
- *perturbarea autoreglării simpatice* cu anomalii de termoreglare, respiratorii, cardiace (compresiune hipotalamică)

Tabel 1. Insuficienţa hipofizară - deficitul de hormoni antehipofizari

HORMON	DEFICIT
ACTH (adrenocorticotrope hormone)	**Insuficienţă corticosuprarenaliană secundară** - hipotensiune posturală - astenie, fatigabilitate - paloare tegumentară (depigmentare) - depilare
TRH (thyrotrope hormone)	**Hipotiroidie secundară** - somnolenţă - frilozitate - absenţa sudoraţiei axilare - tegumente uscate - constipaţie
GH (growth hormone)	*Copii* – nanism hipofizar *Adulţi* – creştere ponderală. adinamie
PRL (prolactin)	**Agalactie în postpartum**
FSH (follicle stimulating hormone) **LH (luteinizing hormone)**	**Hipogonadism hipogonadotrop** *femei*: - amenoree; - atrofie mamară; - atrofie vaginală *bărbaţi*: - tulburări de dinamică sexuală; - testiculi mici şi moi; - scăderea volumului prostatei *ambele sexe*: - infertilitate; - scăderea libidoului; - depilare pubo-axilară

- modificări endocrine (Tab.1)

– insuficienţa acută cortico-suprarenaliană (secundară - deficitului de ACTH) - cea mai gravă, impune tratament prompt cu glucocorticoizi;

– insuficienţele tiroidiană şi gonadică (deficit de TSH respectiv FSH/LH) -

Scanned with OKEN Scanner

deşi nu pun probleme în stadiul acut trebuie investigate şi tratate ulterior;
- deficitul de GH - efecte minime la adult;
- hipoprolactinemia - nu pune probleme în stadiul acut
- diabetul insipid (de obicei tranzitoriu) este rar în apoplexia hipofizară (aprox 8%), probabil datorită vascularizaţiei diferite

Afectarea endocrină poate fi tranzitorie sau permanentă, ceea ce impune reevaluare periodică după rezolvarea episodului acut . O serie de simptome pot fi sugestive pentru insuficiienţa hipofizară, unele mai puţin specifice (astenia, creşterea în greutate), altele mai concrete (amenoreea, diminuarea libido-ului, depilarea pubo-axilară, depigmentarea, hipotensiunea arterială).

Date paraclinice

Date imagistice

- radiografia selară (uşor de efectuat, dar cu sensibilitate redusă):
- lărgirea intrândului selar (sugestivă pentru existenţa unei tumori hipofizare);
- fractura dorsumului selar (întâlnită în hemoragii hipofizare).

- angiografia:
- diferenţiere de un anevrism cerebral;
- evidenţierea deplasării vasculare datorate creşterii tumorii.

- tomografia computerizată (secţiuni subţiri realizate cu substanţă de contrast în aria pituitară):
- poate evidenţia densitatea crescută a hemoragiei acute dacă este efectuată în primele 3-4 zile;
- aspect neomogen – hiperdensitatea sângerării acute alternând cu hipodensitatea ţesutului necrotic;

- imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM - utilă în stadiul subacut: 7-14 zile) – sensibilitate şi acurateţe mai mare, putând vizualiza şi hemoragii care nu s-au văzut pe CT. Creşterea intensităţii semnalului în T_1 semnifică hemoragie.

Biologie
- glicemie
- electroliţi
- **dozări hormonale** (atenţie! urmate imediat de administrarea de glucocorticoizi):

  În urgenţă, esenţiale sunt dozarea de
  - cortisol plasmatic;
  - tiroxină

Ulterior funcţia hipofizară va fi investigată prin determinări hormonale bazale şi dinamice, pentru a se putea aprecia existenţa şi severitatea deficitului funcţional (Tab.2)

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 2. Interpretarea testelor hormonale bazale

Funcția	normal	insuficient	
	Bazal	Bazal	Teste de stimulare
Tiroidiană			TRH
FT_4	Normal	Scăzut	
TSH	Normal	Scăzut sau aparent normal*	Absența stimulării
Corticosuprarenaliană			CRH, hipoglicemie
cortizol	Normal	Scăzut	
ACTH	Normal	Scăzut sau aparent normal*	Absența stimulării
Gonade			GNRH
Testosteron, estrogeni	Normal	Scăzut	
FSH, LH	Normal	Scăzut sau aparent normal*	Absența stimulării
Somato-mamotropă			
PRL	Normală	Scăzută	-
GH	□	□	

* - răspuns inadecvat, □ - GH bazal nu este concludent în caz de hipofuncție

Existența unei valori normale (de obicei la limita inferioară) a tropului hipofizar în condițiile deficitului de hormon periferic este un indice de insuficiență hipofizară. Astfel, TSH nereactiv față de o valoare scăzută a fT_4 definește insuficiența tireotropă. Testele de stimulare confirmă insuficiența hipofizară .

Funcția tiroidiană este considerată insuficientă când fT_4 este scăzut iar TSH nu este crescut, ceea ce traduce un răspuns neadecvat.

Funcția corticotropă este insuficientă dacă cortizolul este scăzut și nu răspunde la stimularea prin hipoglicemie insulinemică.

Funcția gonadică este considerată normală la o femeie cu ciclu menstural regulat și valori normale ale prolactinei. La o femeie amenoreică valoarea scăzută a gonadotropilor indică insufciența. la o femeie în postmenopauză valori "normale" – premenopauzale – ale goandotropilor diagnostichează insuficiență gonadică.

La bărbați, dacă testosteronul este scăzut și gonadotropii sunt scăzuți sau normali funcția gonadică este insuficientă.

Prezența hiperprolactinemiei modfică atitudinea, interpretarea fiind posibilă doar după normalizarea prolactinei.

Examinare neurologică și oftalmologică:

- necesară determinării naturii și extinderii deficitului vizual;
- prezența unui deficit vizual semnificativ sau a alterării senzoriale impun decompresia neurochirurgicală de urgență.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic diferențial

Datorită localizării hipofizei în apropierea chiasmei optice, dimunarea acută a câmpului vizual este un semne clasic al afectării hipofizare şi poate diferenția apoplexia hipofizară de alte procese intracraneine.
Mai frecvent diagnosticul diferențial se face cu:
- *hemoragie subarahnoidiană (prin ruptură de anevrism) - CT, IMN;*
- *meningită bacteriană (absența modificărilor oftalmologice) - CT, IRM;*
- *tromboză de sinus cavernos*
- migrenă
- encefalopatie hipertensivă
- fistulă carotido-cavernoasă

Tratament

Tratamentul optim al apoplexiei hipofizare este încă controversat, pe de o parte din cauza expresiei clinice şi a evoluției variabile, pe de altă parte din cauza experienței individuale limitate.

Obiective

- supleerea hormonilor glucocorticoizi (insuficiență corticosuprarenaliană acută prin deficit corticotrop);
- decompresie neurochirurgicală.

1. Tratament hormonal

Glucocorticoizi:
- administrare promptă, în doze mari ("de stress");
- hidrocortizon hemisuccinat - 100 mg i.v. în bolus;
- apoi câte 100 mg la 6 - 8 ore până la intervenția chirurgicală.

Pacienții care nu au deficit vizual major (exceptând oftalmoplegia) nu necesită intervenție chirurgicală imediată şi se poate tenta doar tratament conservator,
Alte deficite hormonale
- supleerea nu este necesară în stadiul acut;
- monitorizare pentru hipotiroidie şi hipogonadism în convalescență.

2. Tratament neurochirurgical (decompresie prin abord transsfenoidal)

Indicații pentru intervenție de urgență
- alterare gravă a stării de conştiență;
- alterare rapidă a stării generale;
- scădere marcată a acuității vizuale;
- temporizare în absența modificărilor de mai sus.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția este variabilă și dificil de prevăzut:
forme **benigne** (cele mai frecvente) cu instalare lentă a simptomelor (cefalee, tulburări vizuale), în zile sau chiar săptămâni;
forma **fulminantă** cu evoluție dramatică, cu instalarea în timp de câteva ore a cecității, comei și instabilității hemodinamice; în absența intervenției prompte (glucocorticoizi + decompresie) moartea se instalează rapid;

recuperarea funcțională depinde de durata de evoluție, de intensitatea simptomelor dar și de aspectul morfologic al leziunii, existența unei singure zone hipodense intratumorală, spre deosebire de prezența de arii mici, unice sau multiple, este de obicei predictivă pentru rezolvarea tumorii:

- statusul mental se restabilește rapid după neurochirurgie;
- îngustarea câmpului vizual se ameliorează sau se recu-perează complet după neuro-chirurgie;
- oftalmoplegia se remite frecvent fără intervenție chirurgicală;
- insuficiența endocrină reziduală este practic constantă, cel mai frecvent fiind globală.

De reținut

- tabloul clinic este variabil, de la **forme benigne**, "silențioase", sau **cu instalare lentă** a simptomatologiei (zile, săptămâni), până la aspectul dramatic **cu dezvoltare rapidă** a deficitului neurologic, comă și moarte;
- pacientul cu apoplexie pituitară trebuie considerat un potențial insuficient hipofizar și tratat ca atare.

Bibliografie selectivă

Aron DC, Finding JW, Tyrell JB. Hypothalamus and pituitary. In Basic and clinical endocrinology, 6th edition, FS Greenspan, DG Gradner (eds), Lange Medical Books/McGraw-Hill, San Francisco, 2001, 100-162.

Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittoes NJ. Acute management of pituitary apoplexy--surgery or conservative management? Clin Endocrinol (Oxf), 2004; 61(6):747-52.

Bacchus H. Metabolic and endocrine emergencies. Recognition and management. 2nd edition, University Park Press, Baltimore, 1984.

Biousse V, Newman NJ, Oyesiku NM. Precipitating factors in pituitary apoplexy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71:542-545.

Elsässer Imboden PN, De Tribolet N, Lobrinus A, Gaillard RC, Portmann L; Pralong F, Gomez F. Apoplexy in pituitary macroadenoma: eight patients presenting in 12 months. Medicine

Scanned with OKEN Scanner

(Baltimore), 2005; 84(3):188-196.

Găleşanu C, Zbranca E. Hipofiza In E.Zbranca Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine. Ed.IIa. Polirom. Iaşi, 2007, 45-98.

Kearney T, Dang C, Diabetic and endocrine emergencies. Postgrad. Med. J., 2007;83;79-86,

MacCagnan P, Macedo C, Kayath M, Nogueira R, Abucham J. Conservative management of pituitary apoplexy: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(7): 2190-2197.

Melemd S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In RP Larsen, HM Kronenberg, S Melmed, KS Polonsky. Williams Textbook of Endocrinology. 10th edition. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 2002, 177-279.

Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newll-Price J. Endocrine emergencies. Postgrad Med J, 2004, 80:506-515.

Sibal L, Ball SG, Connolly V, James RA, Kane P, Kelly WF, Kendall-Taylor P, Mathias D, Perros P, Quinton R, Vaidya B. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. Pituitary, 2004; 7(3):157-163.

Thomer MO, Vance ML, Laws EJ Jr, Horvath E, Kovacs K. The anterior pituitary, in Williams Textbook of Endocrinology, 9th edition, JD Wilson, DW Foster, HM Kronenberg, RP Larsen, W.B.Saunders Comp, Philadelphia, 1998, 249-340.

Valenta LJ, Afrasiabi MA, Ascher MS. Hanbdbook of endocrine & metabolic emergencies. Medical examination publishing, New York, 1981.

Verrees M, Arafah BM, Selman WR. Pituitary tumor apoplexy: characteristics, treatment, and outcomes. Neurosurg Focus 2004, 16 (4):E6.

Vulpoi C. Urgenţe în endocrinologie. In Urgenţe pentru medicul practician, M.D Datcu, Ed.Synposion, Iaşi, 1995, 95-97.

Wang H-F, Huang C-C, Chen Y-F, Ho D M-T, Lin H-D. Pituitary apoplexy after thyrotropin-releasing hormone stimulation test in a patient with pituitary macroadenoma. J Chin Med Assoc, 2007, 70 (9):392-395.

Zayour D, Selman W, Arafah B. Extreme elevation of intrasellar pressure in patients with pituitary tumor apoplexy: relation to pituitary function. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(11):5649–5654.

Scanned with OKEN Scanner

Criza tireotoxică

Prima descriere datează din 1935, când a fost denumită de către A. Zondek "forma comatoasă a hipertiroidiei" sau "encefalopatia tireotoxică". În prezent i se mai spune şi "furtuna tiroidiană".

În 80% din cazuri criza tireotoxică apare la o femeie tânără, cu antecedente personale sau heredo-colaterale semnificative (afecţiuni tiroidiene, boli autoimune), după un stress major. Diagnosticul trebuie avut în vedere în faţa instalării bruşte a agitaţiei, febrei, tulburărilor de ritm.

Definiţie

Criza tireotoxică este un sindrom rar dar sever caracterizat prin:

- hipermetabolism;
- alterarea statusului mental;
- multiple disfuncţii sistemice.

Manifestările cardinale ale crizei tireotoxice sunt: febra (frecvent peste 38°C), tahicardie sau tahiaritmie (disproporţionată faţă de febră), simptome gastrointestinale (de la greaţă şi vărsături până la icter în cazurile foarte severe), simptome neuropsihice mergând de la agitaţie psihomotorie până la comă.

Întrucât nu există un marker biologic şi nici o proporţionalitate între intensitatea manifestătilor clinice şi valoarea hormonior tiroidieni, diagnosticul se bazează mai mult pe clinică decât pe determinările de laborator.

Frecvenţă

Absenţa unor criterii general acceptate ale crizei tireotoxice face ca frecvenţa sa reală să fie puţin cunoscută. Este cert însă că în prezent, datorită metodelor mai bune de diagnostic şi de tratament ca şi a pregătirii prechirurgicale mai minuţioase frecvenţa sa a scăzut foarte mult.

Scanned with OKEN Scanner

Frecvența general acceptată în literatură este de 1 -2 % din totalul tirotoxicozelor spitalizate, cu o rată crescută a mortalității (20-50%). Este posibil însă ca această frecvență să fie încă mai mică: în 2004-2005 în Anglia au fost raportate doar 15 cazuri deşi numărul total de internări pentru tirotoxicoză a fost în jur de 750 cazuri.

Etiologie (Tab.3)

Factorul determinant este preexistența unei tirotoxicoze incomplet tratată sau recent dezvoltată, netratată.

Tabel 3. Etiologia crizei tirotoxice

Factori determinanți	Factori precipitanți
- boala Graves-Basedow; - guşa multinodulară toxică (cauzele cel mai frecvente) - adenom toxic; - tirotoxicoză prin exces de iod cu hiperfuncție (fenomen iod-Basedow) prin distrucție - tirotoxicoza factitia; - exces de TSH (excepțional) - palparea viguroasă a tiroidei	**medicali** - infecții (cel mai frecvent în prezent); - traumatisme; - cetoacidoza diabetică; - embolia pulmonară; - toxemia gravidică, travaliul; - întreruperea prematură a tratamentului antitiroidian; - tratament cu I^{131}; - administrare de iod (substanțe de contrast); - accidente vasculare cerebrale **chirurgicali:** - chirurgie tiroidiană (pacient incomplet pregătit preoperator); - chirurgie netiroidiană (majoră sau minoră).

Cel mai frecvent substrat al crizei tireotoxice este boala Basedow, de altfel şi cea mai frecventă cauză de hipertiroidie, afectând în unele serii 1% din populație. Survenind frecvent pe un teren genetic predispozant, este o boală autoimună, excesul de hormoni tiroidieni fiind determinat de anticorpii stimulatori ai receptorului TSH (TSI sau TRAb). Semnelor clinice de tirotoxicoză li se asociază, clasic, guşă şi oftalmopatia (specifică bolii dar

Scanned with OKEN Scanner

inconstantă, apărând în cca 50% cazuri), la care se pot adăuga acropachia şi mixedemul pretibial.

Pe locul 2 ca frecvenţă în etiologia crizei tireotoxice se află guşa multinodulară toxică, una din cele mai frecvente forme clinice de tirotoxicoză, caracterizată prin prezenţa atât a unor zone autonomizate hiperfuncţionale cât şi a unor zone normo sau hipofuncţionale. Este frecventă în zonele cu endemie guşogenă şi este considerată evoluţia naturală a gușilor munltinodulare vechi.

Criza tireotoxică poate fi precipitată de numeroase boli şi traumatisme, incluzând chirurgicale, survenite pe fondul unei tirotoxicoze netratate sau incomplet tratate. Factorii precipitanţi reprezintă un element cardinal pentru stabilirea diagnosticului. Înfecţille reprezintă cea mai frecventă cauză precipitantă. La un pacient cu tirotoxicoză şi infecţie e dificil de apreciat dacă tahicardia şi febra caracterizează criza sau reflectă infecţia. Au fost semnalate cazuri izolate la care factorul declanşator l-a constituit palparea viguroasă a tiroidei sau instituirea chimioterapiei pentru neoplazie asociată hipertiroidiei preexistente.

Fiziopatologie

Patogenia crizei tireotoxice este incomplet cunoscută. Nivelul semnificativ crescut al hormonilor tiroidieni nu reprezintă factorul critic al crizei tireotoxice: numeroşi pacienţi cu tirotoxicoză mai puţin severă au nivele comparabile de T_4 şi T_3. Eliberarea brutală a hormonilor tiroidieni cu schimbarea rapidă a concentraţiilor în fluxul sanguin ar putea explica parţial simptomatologia, fapt susţinut de apariţia crizei postchirurgical sau la pacienţi care întrerup brusc tratamentul cu antitiroidiene de sinteză sau primesc tratament cu iod radioactiv. La aceasta s-ar putea adăuga şi faptul că în unele boli severe legarea hormonilor tiroidieni de tiroglobulină scade, crescând fracţia liberă circulantă.

Un alt mecanism implicat în patogenia crizei tirotoxice este creşterea receptivităţii periferice la hormonii tiroidieni, întîlnită mai ales în caz de infecţie, acidoză sau hipoxemie.

Majoritatea semnelor şi simptomelor tirotoxicozei severe mimează excesul de catecolamine. Nu este vorba însă atât de o creştere a activităţii catecolice cât de similaritate de acţiune între hormonii tiroidieni şi catecolamine şi de potenţarea activităţii catecolaminelor la nivel celular dependentă de hormonii tiroidieni.

Scanned with OKEN Scanner

Elemente de diagnostic

Date clinice

Diagnosticul crizei tireotoxice este clinic, o supoziție forte fiind suficientă pentru instituirea tratamentului, în absența căruia prognosticul vital este infaust.

La majoritatea pacienților cu criză tireotoxică sunt prezente și accentuate semne clinice ale hipertiroidiei preexistente (gușă, oftalmopatie - în cazul bolii Basedow) deși în unele cazuri aceasta poate apare la pacienți cu tirotoxicoză apatetică (Tab.4). În unele serii tirotoxicoza preexistentă avea o durată medie de 6 luni, dar ocazional criza tireotoxică poate apărea și la pacienți cu debut recent al hipertiroidiei.

Tabel 4. Semne clinice ale tirotoxicozei preexistente

- guşă - difuză (b. Graves) sau nodulară;
- suflu tiroidian sau chiar thrill palpabil;
- palpitații, tahicardie, dispnee;
- agitație, labilitate emoțională;
- tremor;
- termofobie, scădere ponderală;
- tegumente calde, umede, fine;
- modificări oculare (retracție palpebrală, exoftalmie);

Semne clinice în criză

Tabloul clinic este brutal și dominat de manifestări severe de hipermetabolism. A fost propus un scor clinic bazat pe simptomele specifice și pe intensitatea lor: temperatura, manifestările neuro-psihice, manifestările gastro-intestinale și hepatice, manifestările cardio-vasculare și factorii precipitanți (Tab 5). Scorul variază între 0 și 140, mergând de la tirotoxicoză improbabilă până la tablou foarte sugestiv pentru criză tireotoxică.

Recunoașterea semnelor clinice este esențială, instituirea promptă a terapiei putând salva pacientul (Tab.6):

- **hipertermia** - considerată *condiția sine qua non* pentru diagnostic, cel mai frecvent >38°C (putând ajunge la 41-42°C);
  - survine în absența unei infecții asociate;
  - asociată cu termofobie și diaforeză (care contribuie la deshidratare);

Scanned with OKEN Scanner

– prezența sa impune necesitatea unui tratament intensiv.

Tabel 5. Scorul semnelor clinice sugestive pentru criză tireotoxică (după Burch, art.cit., modificat)

Criteriu		Scor
Temperatura (°C*)	37 - 38	5
	38 – 38,5	10
	38,5 - 39	15
	39 – 39,5	20
	39,5 - 40	25
	> 40	30
Efecte SNC	Absente	0
	Minore (agitație)	10
	Moderate (delir, psihoză, letargie)	20
	Severe (obnubilare, comă)	30
Tulburări GI - hepatice	Absente	0
	Moderate (diaree, greață, vărsături, dureri abdominale)	10
	Severe (icter neexplicat)	20
Tahicardia (FC – b/min)	90 – 109	5
	110 – 119	10
	120 – 129	15
	130 – 139	20
	≥ 140	25
ICC	Absentă	0
	Minoră (edeme pretibiale)	5
	Moderate (raluri bazale bilateral)	10
	Severe (edem pulmonar)	15
Fibrilația atrială	Absentă	0
	Prezentă	10
Factori precipitanți	Absenți	0
	Prezenți	10

în original temperatura este exprimată în grade Fahrenheit
SNC – system nervos central, GI – gastro-intestinale, FC – frecvența centrală, ICC - insuficiență cardiacă congestivă
Scorul se realizează prin însumarea punctelor obținute la fiecare criteriu (intervalul posibil: 0 – 140). Interpretarea scorului este următoarea: < 25: criză tireotoxică improbabilă, 25 – 44: sugestiv pentru criză tireotoxică iminentă, ≥ 45: foarte sugestiv pentru criză tireotoxică

- **manifestări neuro-psihice** ("encefalopatia tireotoxică") - al doilea element cheie al diagnosticului

Scanned with OKEN Scanner

- hiperreflectivitate, tremurături constante, mai ales la debut;
- agitație psihomotorie;
- stări confuzionale, agitație, delir;
- psihoze;
- comă;
- mai rar (bătrâni) - hipotonie generalizată, apatie, prostrație;
- atingerile miopatice, generalizate sau localizate (în special mușchii faringelui, determinând tulburări de deglutiție) pot realiza un tablou înșelător, confuzie întreținută și de faptul că unele enzime, cum ar fi CPK, sunt crescute.

- modificări cardiovasculare

- tahicardie - >140/min, necorelată cu febra;
- aritmii (fibrilație atrială);
- insuficiență cardiacă (stângă, globală);
- variații ale tensiunii arteriale
  - hipertensiune arterială (sistolică, divergentă) apare de obicei în stadiile inițiale;
  - hipotensiune arterială posturală (depleție volemică), colaps în stadiile finale (indice de prognostic grav).

- modificări gastro-intestinale (pot mima un abdomen acut):

- dureri abdominale difuze;
- greață, vărsături;
- diaree severă (frecvent);
- icter (indice de gravitate).

Tabel 6. Date clinice cardinale în criza tireotoxică

- elemente ale hipertiroidiei preexistente;
- identificarea factorilor precipitanți;
- hipertermie;
- tahiaritmii (recent instalate);
- icter;
- psihoze acute.

- alte manifestări (minore):

- denutriția este frecventă; unii pacienți sunt cașectici;

Scanned with OKEN Scanner

– pielea este fină, umedă, fierbinte, radiind căldură (care poate fi simțită fără a atinge pielea);
– tahipneea este constantă.

Date paraclinice

Diagnosticul și tratamentul crizei tireotoxice trebuie bazat pe date clinice, testele funcționale tiroidiene fiind utile, dar nu definitorii!

teste specifice:

- T_3, T_4 - peste limita superioară a normalului, dar valorile nu diferă de cele din tirotoxicoza necomplicată. TSH-ul este inhibat;
- T_3, T_4 "liber" - crescute (fidelitate mai mare, media acestor valori părând a fi ceva mai mare decât la pacienții cu hipertiroidie necomplicată);
- radioiodocaptare la 2 ore (utilă la pacienți cu hipertiroidie nediagnosticată anterior);
- ecografia, efectuată în serviciul de urgențe, poate sugera o hipertiroidie arătând imagini tipice pentru boala Basedow (guşă, țesut tiroidian hipoecogen, hipervascularizație în Doppler) sau guşă multinodulară (numeroşi noduli, unii caracterizați prin hipervascularizație);

teste nespecifice

- hiperglicemie (medie spre moderată, probabil prin creşterea glicogenolizei şi a inhibării eliberării de insulină, mediată catecolic);
- hipercalcemie (moderată, rezultat al hemoconcentrației şi al resorbției osoase induse de hormonii tiroidieni);
- leucocitoză (moderată, chiar şi în absența unei infecții);
- bilirubina, TGP, TGO, LDH crescute (disfuncție hepatică);
- fosfataza alcalină crescută (disfuncție hepatică şi intensificarea activității osteoclastelor);
- azotemie;
- cortisolul plasmatic ar trebui să fie crescut, ca în orice altă afecțiune acută; valorile normale trebuie interpretate ca inadecvate. Chiar şi în absența unei insuficiențe corticosuprarenaliene, valoarea cortizolului poate fi scăzută din cauza incapacității suprarenalei de a suplini creşterea clearance-ului cortizolului indusă de excesul de hormoni tiroidieni.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic diferențial

- hiperpirexia prin ea însăşi;
- afecțiuni digestive acute;
- feocromocitom;
- come de altă etiologie - hepatică, uremică, diabetică;
- psihoze (mai ales la debut).

Nu există criterii categorice de diferențiere a crizei tirotoxice de o hipertiroidie complicată cu altă afecțiune severă (ambele sunt asociate cu febră, tahicardie, diaforeză). Totuşi diferențierea nu este esențială, tratamentul fiind acelaşi.

Tabel 7. Obiectivele tratamentului crizei tireotoxice

I. Inhibarea sintezei şi a eliberării de hormoni tiroidieni
- inhibarea sintezei T_4 şi T_3
- antitiroidiene de sinteză
- inhibarea secreției T_4 şi T_3
- iod anorganic, carbonat de litiu
II. Neutralizarea efectelor periferice ale hormonilor tiroidieni
- inhibarea conversiei T_4 în T_3
- propiltiouracil, propranolol, glucocorticoizi
- blocare β-adrenergică
- propranolol, rezerpină, guanetidină
- îndepărtarea excesului de hormoni tiroidieni circulanți
- plasmafereză, răşini schimbătoare de ioni
III. Tratamentul decompensării sistemice
- tratamentul hipertermiei
- paracetamol, răcire externă
- corectarea deshidratării şi a deficitului nutritive
- lichide intravenoase, electroliți, glucoză, vitamine
- terapie de susținere
- oxigen, vasopresoare, tratamentul insuficienței cardiace, glucocorticoizi
IV. Tratamentul factorilor precipitanți

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul

Constituie o urgență și trebuie instituit înaintea obținerii datelor paraclinice. Există patru obiective principale în tratamentul crizei tireotoxice, importanța lor relativă putând varia în funcție de pacient (Tab.7, Tab 8))

I. Tratamentul antitiroidian

- inhibarea sintezei hormonale

Antitiroidienele de sinteză (ATS), preparate de tionamidă (propiltiouracil – PTU, metimazol – MMI, carbimazol – CBZ, tiamazol – TMI), au capacitatea de a inhiba sinteza de T_4 și T_3 (blochează organificarea în 1 oră) dar **nu** și eliberarea hormonilor preformați.

Intrucât nu se găsesc preparate intravenoase, ele trebuie administrate pe gură, prin sondă nasogastrică sau pe cale rectală. Administrarea unei doze mari, de încărcare, de îndată ce diagnosticul este pus, permite o îmbunătățire a simptomelor și o scădere mai rapidă a tiroxinei:

- *Propiltiouracil* (PTU) - 1200 - 1500 mg/zi (200-250mg la 4h);
- *Metimazol* (MMI) - 120 mg/zi (20 mg la 4h);

Când calea orală este impracticabilă, se administrează intrarectal, comprimatele fiind dizolvate în prealabil în ulei mineral. Se preferă PTU deoarece are și capacitatea de a inhiba conversia periferică a T_4 în T_3.

Efectul advers cel mai de temut este agranulocitoza (mecanism imuno-alergic). O leucopenie moderată se întâlneşte frecvent în hipertiroidia netratată şi poate fi majorată de ATS. Acestea nu trebuie întrerupte decât dacă granulocitele sunt < $1000/mm^3$.

- inhibarea eliberării hormonilor tiroidieni

Întrucât tionamidele nu au efect auspra eliberării hormonilor preformați în tratament se folosesc substanțe care inhibă secreția, cum sunt compușii iodați sau carbonatul de litiu.

- compuşi iodați

Iodul se administrează la minim 1 oră după antitiroidienele de sinteză, pentru a se evita utilizarea sa în sinteza hormonilor tiroidieni. Atunci când iodul este administrat după o doză mare de ATS valoarea T_4 și T_3 scade semnificativ în câteva zile și se apropie de normal în 5 – 7 zile.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate:
- *soluție Lugol* (5g iod şi 10g iodură de potasiu la 100 ml) p.o., 10-20 pic la 8h;
- *iodură de sodiu* - i.v. (perfuzie lentă), 0,5-1g la 8-12 ore;
- *soluție saturată de iodură de potasiu* (SSKI) - p.o., 5 pic la 6h;
- *substanțe de contrast* - conțin iod legat organic. Iodul eliberat din acești compuși inhibă eliberarea hormonilor tiroidieni. În plus, acești agenți inhibă și conversia extratiroidiană a T_4 în T_3 şi, se pare, legarea T_3 de receptor.
- ipodat (Oragrafin) - 1-3 g/zi;
- iopanoat (Telepaque).
- ***carbonat de litiu*** este o alternativă la pacienții alergici la iod. Poate fi administrat şi înainte de ATS, dar utilizarea sa este limitată de toxicitatea renală şi neurologică. Din această cauză, doza inițială este de 300 mg la 6h, doză care poate fi ajustată cu condiția ca litemia să nu depăşească limita de 1,5 mEq/l.

II. Neutralizarea efectelor periferice ale hormonilor tiroidieni

- inhibarea conversiei periferice a T_4 în T_3

Glucocorticoizii în doze mari au foat inițial administrați pe baze empirice, pentru a combate insuficiența suprarenaliană relativă. Dozele mari inhibă conversia periferice a T_4 în T_3. În boala Basedow ar inhiba direct secreția de hormoni tiroidieni şi, cel puțin dexametazona, inhibă şi eliberarea hormonilor din tiroidă.

Hidrocortizonul este administrat într-o doză inițială de 200-300 mg repetate la 8 ore zilnic câteva zile, ulterior dozele fiind scăzute şi înlocuite cu doze echivalente de produse orale.

Dintre glucocorticoizii de sinteză se folosesc
- *dexametazona* în doze de 2 mg la fiecare 6 ore,
- *prednison* – doza totală putând merge până la 50-100 mg/zi

Şi alte substanțe de care s-a vorbit anterior au capacitatea de a inhiba convresia periferică a T_4 în T_3: propiltiouracil, compuşi iodați, carbonat de litiu.

- blocare adrenergică:

Multe efecte periferice ale hormonilor tiroidieni sunt fenomene adrenergice (tahicardia dar şi psihoza, tremorul, diaforeza, diareea etc) putând fi rapid ameliorate prin administrarea de betablocante.

Propranololul este cel mai utilizat, cu atât mai mult cu cât determină şi scăderea conversiei T_4 în T_3. Acest efect apare însă cam după o săptămână, deci nu este util în criza tireotoxică. Propanololul se administrează în doze mari, din

Scanned with OKEN Scanner

cauza severității simptomelor și a ratei crescute a metabolizării și necesită - monitorizarea TA, puls.

Administrare:

- i.v. - 0,5-1mg în 15 min;
- apoi 1-2 mg la 4 ore (doză maximă 10mg);
- p.o. - 60-80 mg la 6 ore.

Efectele favorabile cele mai importante constau în amendarea modificărilor cardiovasculare: reducerea rapidă a frecvenței cardiace, creșterea debitului cardiac, dacă acesta era scăzut din cauza tahicardiei. În insuficiența cardiacă propranololul trebuie administrat cu prudență (deși, dacă insuficiența cardiacă se datorează disfuncției diastolice, scăderea frecvenței cardiace are un efect salutar). Se preferă o digitalizare prealabilă sau β-blocante cu acțiune scurtă (*labetalol, esmolol*). În caz de asociere cu astm bronșic se utilizează β_1-blocante selective;

Rezerpina, guanetidina, primele simpaticolitice utilizate în criza tireotoxică, utile în contraindicațiile β-blocantelor, sunt mai puțin eficiente și efecte adverse mai severe – hipotensiune, depresie SNC – din care cauză în prezent nu mai sunt utilizate.

Îndepărtarea rapidă a excesului de hormoni circulanți este rezervată cazurilor în care starea clinică se agravează în ciuda tratamentului convențional al crizei tireotoxice:

- plasmafereză;
- dializă;
- rășini schimbătoare de ioni.

III.Terapia decompensării sistemice

- hipertermia

Împachetările (cearșafuri reci, gheață, alcool) sunt preferate medicamentelor antipiretice..

Ca tratament medicamentos se preferă paracetamolul (se evită salicilații care eliberează T_4 de pe proteinele transportoare).

- deshidratarea, deficitul nutritiv

Febra și diaforeza, ca și vărsăturile și diareea determină deshidratarea. Corectarea acesteia și a hipernatremiei se face prin rehidratare pe cale intravenoasă cu ser glucozat 5-10%, 3-5 l/zi în care se adaugă vitamine din

Scanned with OKEN Scanner

grupul B. Hipercalcemia, dacă este prezentă, se corectează odată cu rehidratarea.

La pacienţii vârstnici sau/şi cu insuficienţa cardiacă trebuie evitată supraîncărcarea.

- **glucocorticoizi** în dozele descrise anterior.

- **complicaţii cardiovasculare**

- tratament digitalo-diuretic în insuficienţa cardiacă (doze mai mari ca cele uzuale, din cauza accelerării metabolizării);
- antiaritmice, vasopresoare (dacă aritmia, respectiv hipotensiunea arterială nu s-au remis după compensarea tirotoxicozei).

IV. Tratamentul factorilor precipitanţi

Toţi pacienţii cu criză tireotoxică trebuie examinaţi cu atenţie pentru a se identifica o altă afecţiune care ar fi putut favoriza declanşarea crizei. La unii dintre ei (de ex. cei care au avut un traumatism) factorul precipitant este evident dar pentru alţii sunt necesare investigaţii suplimentare: formulă leucocitară, glicemie, corpi cetonici, azotemie, radiografie toracică, examenul sputei, uroculturi, hemoculturi).

Odată identificată afecţiunea asociată (cetoacidoză, embolie pulmonară, accident vascular cerebral), aceasta va beneficia de tratamentul specific.

Tratamentul cu antibiotice **nu** este indicat în absenţa infecţiei.

Tratamentul definitiv este element cheie în prevenirea recidivei. Constă în ablaţia tiroidei prin radioiodoterapie sau chirurgical.

Tratamentul preventiv. Una din principalele cauze ale crizei tireotoxice este prepararea insuficientă pentru chirurgie. Din această cauză câteva reguli trebuie respectate:

- toţi pacienţii cu hipertiroidie care urmează a fi operaţi, în special cei cu boală Basedow, trebuie trataţi cu ATS până când se normalizează funcţia tiroidiană (în general 1 lună înainte de intervenţie). Pentru boala Basedow în multe centre se preferă administrarea de Lugol, care determină şi o scădere a vascularizaţiei. Tratamentul acesta se administrează în genere cca 2 săptămîni pentru a evita fenomenul de "scăpare" de sub inhibiţia indusă de iod.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 8. Criza tireotoxică - principalele etape ale tratamentului

Medicament	Doze	Mecanism	Observații
Inhibarea sintezei de hormoni tiroidieni			
ATS *propiltiouracil* (PTU) *metimazol* (MMI)	p.o.1200 - 1500 mg/zi (200-250 mg la 4h) p.o. 120 mg/zi (20 mg la 4h)	Inhibă sinteza T_4 și T_3 PTU inhibă conversia periferică T_4 în T_3	Medicație de primă intenție Când calea orală este impracticabilă - administrare i.r.
Inhibarea eliberării de hormoni tiroidieni			
iod anorganic *iodură de sodiu*	i.v. (lent) 0,5-1g la 8-12 ore	Inhibarea secreției T_4 și T_3	Administrare minim 1 oră după ATS
SSKI	p.o., 5 pic la 6h	Subst. contrast - inhibă conversia T_4 în T_3	
substanțe de contrast ipodat (Oragrafin)	1-3 g/zi	-inhibă legarea T_3 de Rc (mecanism presupus)	
carbonat de litiu	300 mg la 6h	Inhibarea secreției și a eliberării T_4 și T_3	În alergia la iod Poate fi administrat înainte de ATS Toxicitate hepatică și renală - litemie
Blocare beta-adrenergică			
propranolol	i.v. 0,5-1mg în 15 min; apoi 1-2 mg la 4 ore (maxim 10mg); p.o. 60-80 mg /6 h	Blocare beta-adrenergică Inhibă conversia extratiroidiană a T_4 în T_3	Prudență în insuficiența cardiacă Astm bronșic - se preferă β-blocante cardioselective
esmolol	50-100 µg/kg/min	Blocare beta-adrenergică	Insuficiență cardiacă Când produsele orale sunt contraindicate
Tratamentul decompensării sistemice			
Tratamentul hipertermiei: *paracetamol*	325-650 mg po la 4-6 ore	antitermic	Preferat salicilaților, care eliberează T_4 de pe proteine transportoare
Glucocorticoizi *hidrocortizon*	200-300 mg repetate la 8 ore zilnic câteva zile	Scade conversia T_4 în T_3; stabilitate vasomotorie	Combat și insuficiența CSR relativă
Tratament de susținere **corectarea deshidratării, oxigen, vasopresoare, tratamentul insuficienței cardiace,**			
Tratamentul factorilor precipitanți			

Scanned with OKEN Scanner

- dacă tratamentul este urgent, administrarea de ATS trebuie începută cât mai repede şi administrat chiar şi în dimineaţa intervenţiei. Prezenţa tahicardiei poate face necesară admnistrarea de betablocant intravenos.

Tot atât de riguroasă trebuie să fie şi pregătirea înainte de tratament cu iod radioactiv.

Evoluţie

- când tratamentul este eficient - ameliorare rapidă a stării generale (12-24 ore);
- defervescenţă, ameliorarea agitaţiei, a psihozei (72-96 ore).

De reţinut

- în 80% din cazuri criza tireotoxică apare la o femeie tânără, cu antecedente personale sau heredo-colaterale semnificative (afecţiuni tiroidiene, boli autoimune), după un stress psihic major;
- diagnosticul de criză tireotoxică trebuie avut în vedere în faţa instalării bruşte a agitaţiei, a febrei, a tulburărilor de ritm;
- tratamentul trebuie instituit înaintea obţinerii datelor paraclinice. Scopul său este stoparea procesului tirotoxic la toate nivelele: inhibarea secreţiei şi a eliberării de hormoni tiroidieni, blocarea conversiei T_4 în T_3 şi a medierii efectelor hormonilor tiroidieni la nivel periferic, asigurarea terapiei de susţinere;
- odată ameliorată starea generală, terapia radicvală a tirotoxicozei va preveni recidivele.

Bibliografie selectivă

Al-Ananzi A, Inam S, Jeha MT, Judzewitch R. Thyrotoxic crisis induced by cytotoxic chemotherapy. Support Care Cancer, 2005, 13:196-198.

Alfardan J, Wians FH, Dons RF, Wyne K. The "Perfect Storm". Lab Med 2005, 36(11):700-704.

Bacchus H. Metabolic and endocrine emergencies. Recognition and management. 2nd edition, University Park Press. Baltimore, 1984.

Scanned with OKEN Scanner

Burch HB, Wartofsky L. Life threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrinol Metab North Am, 1993:22;263-277.

Chanson Ph, Timsit J, Richard Ch. Formes graves des hyperthyroidies, In Ph Chanson, J Young. Traité d'endocrinologie. Flammarion Medecine-Sciences. Paris, 2007, 247-255.

Charles RA, Goh SY. Not just gastroenteritis: thyroid storm unmasked. Emerg Med Australas, 2004, 16:247-249.

Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In RP Larsen, HM Kronenberg, S Melmed, KS Polonsky Williams Textbook of Endocrinology. 10th edition. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 2002, 374-422.

Duggal J, Singh S, Kuchinic P, Butler P, Arora R. Utility of esmolol in thyroid crisis. Can J Clin Pharmacol, 2006, 13:e292-295.

Ghrobial MW, Ruby BR. Coma and thyroid storm in apathetic thyrotoxicosis. South Med J, 2002, 95:552-554.

Gilliland PF, Endocrine emergencies. Adrenal crisis, myxedema coma, and thyroid storm., Postgrad Med 1983 Nov;74(5):215-20, 225-227.

Greenspan FS. The thyroid gland. In FS Greenspan, DG Gradner. Basic and clinical endocrinology. 6th edition, (eds), Lange Medical Books/McGraw-Hill, San Francisco, 2001, 201-272.

Kearney T, Dang C, Diabetic and endocrine emergencies. Postgrad Med J. 2007;83;79-86

Larsen R.R., Davies T.F., Hay I.D. The thyroid gland. In JD Wilson, DW Foster, HM Kronenberg, RP Larsen. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 1998, 189-516.

Migneco A, Ojetti V, Testa A, De Lorenzo A, Gentiloni Silveri N. Management of thyrotoxic crisis. Eur Rev Pharmacol Sci, 2005, 9:69-74.

Nayak B & Burman K, Thyrotoxicosis and thyroid storm. Endocrinol Metab Clin N Am, 2006, 35: 663-686.

Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm, 2006;35(4):663-86.

Prujim MT, Pereira AM. Thyrotoxic crisis in a patient with Graves' disease. Ned Tijdschr Geneeskd, 2004, 148:1691-1694.

Rehman SU, Cope DW, Senseney AD, Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients. South Med J, 2005, 98:543-549.

Rehman SU, Cope DW, Senseney AD, Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients, South Med J, 2005, 98:543-549.

Reichmann I, Frilling A, Hormann R, Broelsch CE. Early operation as a treatment measure in thyrotoxic crisis. Chirurg, 2001, 72:402-407.

Reschke K, Lehnert H. Thyrotoxic crisis. Internist (Berl), 2003, 44:1221-1230.

Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newll-Price J. Endocrine emergencies. Postgrad Med J, 2004, 80:506-515.

Soares Ade F, Falcao LM, De Barros E. Hypothyroid coma and thyrotoxic crisis. Acta Med Port, 1997, 10:837-843.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Coma mixedematoasă (CM)

Coma mixedematoasă este o formă severă şi foarte rară de hipotiroidie. Primul caz a fost raportat de Ord (St.Thomas Hospital, Londra) în 1879. Cazurile următoare sunt raportate la intervale suficient de mari – 1911, Herzoghe, 1935, Labbé - pentru ca în prezent să fie descrise cam 300 cazuri.

Definiție

Coma mixedematoasă este stadiul final al evoluției deficitului cronic de hormoni tiroidieni cu afectare gravă a funcțiilor vitale. Pacientul tipic este o femeie în vârstă (în jur de 70 ani), cu istoric de lungă durată de hipotiroidie, având semne clinice caracteristice, între care şi mixedemul. Odată suspicionat, diagnosticul este relativ uşor de stabilit, pe baza datelor clinice şi de laborator.

Frecvență

Având în vedere numărul mic de cazuri raportate, frecvența reală nu este cunoscută. Se estimează că reprezintă 1‰ din hipotiroidiile diagnosticate. În 2004 în Anglia, din peste 500 spitalizări pentru hipotiroidie, 11 au fost diagnosticate cu coma mixedematoasă. (Kearney & Dang, art.cit.)

Incidența este crescută la femei (raportul F/B = 3,5/1), vârstnici, în sezonul rece. Chiar şi în condițiile unui tratament prompt şi viguros, rata de mortalitate continuă să fie crescută (>50%).

Probabil cea mai mare serie publicată este cea germană (Reinhardt & Mann, art.cit.), pe 24 pacienți (deşi autorii au reclasificat ulterior 12 pacienți ca având hipotiroidie severă şi nu comă mixedematoasă). Majoritatea erau femei (20 din 24), cu o vârstă medie de 73 ani. Marea majoritate (23) aveau hipotiroidie primară, iar nouă pacienți erau cunoscuți cu hipotiroidie înainte de comă. 87% aveau temperatura sub 36°C, 80% hipoxemie iar 54% hipercapnie. Toți au

primit tratament cu tiroxină dar ¼ din pacienți nu au supraviețuit.

Etiologie (Tab.9)

Factorul determinant este reprezentat de o hipotiroidie preexistentă incomplet tratată sau necunoscută, majoritatea cazurilor apărând în hipotiroidia primară. Foarte rar coma mixedematoasă apare într-o hipotiroidie secundară (hipofizară) sau terțiară (hipotalamică).

Tabel 9. Etiologia comei mixedematoase

factor determinant	factori precipitanți
- hipotiroidie primară (90%): - autoimună (tiroidită Hashimoto); - tiroidită atrofică (mixedem spontan al adultului); - iatrogenă tiroidectomie radioiodoterapie iradierea regiunii cervicale; - medicamentoasă supraîncărcare cu iod tratament cu litiu - congenitală; - hipotiroidie secundară - hipofizară; sau terțiară - hipotalamică; - iradiere; - tumori; - boli infiltrative; - chirurgie.	- întreruperea tratamentului cu hormoni tiroidieni; - expunere la frig; - infecții (mai ales respiratorii); - accidente vasculare cerebrale; - insuficiență cardiacă; - supradozare medicamentoasă anestezice sedative tranchilizante narcotice diuretice amiodarona carbonat de litiu; - hemoragie digestivă; - traumatisme; - perturbări metabolice hipoglicemie, hiponatremie, hipercalcemie hipercapnie, hipoxemie acidoză.

Factorii precipitanți reprezintă un element cardinal în diagnostic, coma mixedematoasă nefiind evoluția spontană a hipotiroidiei singure. Uneori este dificil de determinat dacă o serie de evenimente asociate (infecții pulmonare, hipoglicemia, hiponatremia, hipoxemia, hipercapnia) au contribuit la instalarea comei sau sunt consecutive acesteia.

De remarcat faptul că frecvent coma mixedematoasă survine la pacienți

Scanned with OKEN Scanner

hipotiroidieni spitalizați pentru alte afecțiuni (posibilă acțiunea unor factori precipitanți: procedee diagnostice, tratament sedativ sau hipnotic care, prin capacitatea de a induce o depresie a respirației, ceea ce poate determina sau favoriza coma mixedematoasă).

Fiziopatologie

Coma mixedematoasă este calmă, fără semne de focalizare neurologică. Tabloul clinic al comei mixedematoase este datorat deficitului sever de hormoni tiroidieni. Efectul general este de încetinire a proceselor metabolice.

Hipoventilația alveolară duce la hipoxie progresivă, retenție de bioxid de carbon, narcoză și comă. Mecanismul principal al hipoventilației pare a fi scăderea răspunsului centrului respirator la creşterea concentrației de CO2 la care se adaugă disfuncția mușchilor respiratori (miopatie hipotiroidiană). Alți factori implicați în disfuncția respiratorie sunt: prezența unui obstacol la nivelul căilor respiratorii superioare (macroglosie, infiltrat nasofaringian, traheal, bronșic), infiltratul pleural sau/și peritoneal. Existența unei infecții pulmonare accentuează această disfuncție.

Hipotermia, deseori severă, poate determina o importantă disfuncție diastolică, sursă potențială de tulburări de ritm ventriculare.

Hiponatremia, consecință a incapacității de a excreta excesul de apă, ca urmare a scăderii fluxului sanguin la nivelul nefronului distal și (controversat) a unei secreții inadecvate de hormon antidiuretic (la care se pare că ar contribui și o hipersensibilitate a tubului renal la acțiunea ADH), contribuie de asemenea la statusul clinic (letargie, confuzie).

Modificările mai importante vor fi expuse mai jos.

Elemente de diagnostic

Date clinice

Majoritatea pacienților cu comă mixedematoasă prezintă semne și simptome de hipotiroidie de multă vreme iar instalarea comei este precedată de expunere la frig, infecție sau un alt factor precipitant dintre cei enunțați anterior.

Dacă poate fi obținut, istoricul poate releva antecedente de hipotiroidie cu întreruperea tratamentului fără un motiv aparent, tiroidectomie sau tratament cu

Scanned with OKEN Scanner

iod radioactiv fără tratament substitutiv ulterior.

Examenul clinic al regiunii tiroidiene poate evidenția cicatrice postoperatorie, gușă sau absența țesutului tiroidian palpabil.

Diagnosticul clinic se bazează pe 3 elemente cheie:

- alterarea stării de conștiență;
- deficit de termoreglare;
- existența factorilor precipitanți.

Semne sugestive pentru hipotiroidie:

Numeroși pacienți cu comă mixedematoasă au semne de hipotiroidie care evoluează de multă vreme:

- facies "bouffi";
- tegumente aspre, uscate, infiltrate;
- paloare cu tentă carotenodermică;
- fanere friabile, epilare;
- macroglosie;
- gușă sau cicatrice de cervicotomie.

Hipotermia, prezentă la peste 75% din pacienți, este un indice de prognostic grav, cel mai infaust fiind temperatura mai mică de 32,5°C. În majoritatea cazurilor raportate hipotermia a fost primul indiciu pentru coma mixedematoasa. Ea poate fi

- absolută, între 30-35°C (se citează valori până la 23,3°C). Aprecierea corectă poate fi dificilă, termometrele uzuale fiind gradate până la 32,4°C sau 34,5°C. Termometrele electronice au o scală mai mare.
- relativă - absența creșterii temperaturii în prezența unei infecții;

Pielea este rece și uscată, de o paloare "cadaverică" De notat absența frisoanelor.

Manifestările cardiovasculare, caracteristice de altfel hipotiroidiei, sunt întotdeauna prezente:

- bradicardia este dominantă și constantă. Un caz recent raportat (Schenk et al, art.cit.) descrie un pacient cu QT prelungit și tahicardie ventriculară polimorfă (torsada vârfurilor);
- variații tensionale (asociate de obicei bradicardiei):
  - HTA formă medie, diastolică, frecventă în evoluția îndelungată a hipotiroidiei, datorată creșterii rezistenței vasculare periferice;

Scanned with OKEN Scanner

- hipotensiunea arterială (chiar valori normal joase ale tensiunii) reprezintă un semnal de alarmă. Asociată cu semne de insuficiență circulatorie (piele marmorată, oligurie), se datorează hipovolemiei. Șocul poate apare mai târziu în evoluția boli. În șoc, hipotensiunea poate fi refractară la tratamentul vasopresor dacă nu au fost adăugați anterior hormoni tiroidieni.

- cardiomegalie, la care contribuie și epanșamentul pericardic. Acest epanșament pericardic poate fi cauza tulburărilor de repolarizare difuze și nespecifice de pe ECG;
- scăderea contractilității poate determina scăderea debitului cardiac dar insuficiența cardiacă este rară;
- infarct miocardic silențios (rar);

Manifestările respiratorii, a căror fiziopatologie a fost dezvoltată anterior, sunt frecvent pe primul plan:

- bradipnee (5 – 10/min), marcată uneori de pauze respiratorii;
- infecții (frecvente) - pneumonii, infecții ale căilor respiratorii superioare, neasociate cu febră, tahicardie;
- la acești pacienți respirația poate fi afectată și de reducerea capacității pulmonare prin:
  - obstrucția căilor respiratorii superioare (edem, macroglosie);
  - epanșament pleural sau ascită

Ventilația asistată este necesară la majoritatea pacienților, indiferent de cauza depresiei respiratorii și poate rămâne necesară chiar și după inițierea tratamentului cu hormoni tiroidieni, din cauza recuperării lente.

Manifestări neuropsihice

- pacienții cu comă mixedematoasă au un istoric de tulburări de memorie (de la diminuarea memoriei până la amnezie francă), tulburări cognitive, letargie, depresie sau psihoze. Din cauza alterării conștienței pacienții nu se plâng de aceste simptome, care trec deseori neobservate, mai ales la o persoană vârstnică suferind de o altă afecțiune severă.
- *coma este calmă, fără semne de focalizare*
- o serie din aceste modificări psihice (dezorientare, depresie, stări confuzionale, paranoia, halucinații) sunt cunoscute sub numele de "nebunie mixedematoasă";
- cca 25% cazuri prezintă convulsii, datorate disfuncției SNC, hiponatremiei, hipoglicemiei și hipoxemiei;

Scanned with OKEN Scanner

- reflexele osteo-tendinoase sunt diminuate sau chiar abolite. Pot apărea pareze, paralizii.

Manifestări gastrointestinale

- pacienții cu hipotiroidie severă pot avea anorexie, greață, dureri abdominale;
- diminuarea motilității gastro-intestinale este constantă în hipotiroidie, putând fi prezentă în forme severe în coma mixedematoasă: ileus paralitic, megacolon;
- atonia gastrică pune probleme particulare din cauza scăderii absorbției medicației orale

Intervenția chirurgicală la un pacient cu comă mixedematoasă poate fi fatală.

Manifestări renale și electrolitice

- hiponatremia și scăderea filtratului glomerular sunt constante în coma mixedematoasă. Excreția urinară de sodiu este normală sau scăzută, iar osmolalitatea urinară este relativ crescută față de cea plasmatică. Hiponatremia agravează confuzia mentală și poate precipita coma.
- atonia urinară, retenția de urină, infecțiile urinare pot fi de asemenea întâlnite;

Date paraclinice

Teste specifice

Dacă înainte confrimarea diagnosticului de comă mixedemoatoasă era dificil, în prezent tot mai numeroase spitale pot doza în câteva ore hormoni tiroidieni.

- TSH este în general semnificativ crescut (în hipotiroidia primară), normal sau scăzut în coma asociată cu insuficiență hipotalamo-hipofizară. Bolile nontiroidiene severe pot determina o scădere a TSH, afectare cunoscută sub numele de "euthyroid sick syndrome" (sindromul bolii eutiroidiene). În coma mixedematoasă survenită la un pacient cu boală sistemică gravă TSH poate să nu fie atât de crescut pe cât ne-am aștepta, situație pe care Wartofsky (2006, art.cit.) o denumește "sick hypothyroid syndrome" (sindromul bolii hipotiroidiene). Când coma mixedematoasă apare la pacienți cu hipotiroidie centrală (secundară sau terțiară) TSH este normal sau scăzut.
- Indiferent de tipul de hipotiroidie, hormonii tiroidieni vor fi scăzuți:
  - T_4 total și liber - scăzut;

Scanned with OKEN Scanner

- T_3 total şi liber - scăzut sau normal (utilitate redusă în diagnosticul hipotiroidiei căci bolile nontiroidiene contribuie la scăderea concentraţiei T_3, valoarea sa putând fi neaşteptat de scăzută: < 25 ng/ml.

Teste nespecifice

biochimie

- acidoză respiratorie cu hipoxie şi hipercapnie;
- anemie normocromă, normocitară; globule albe normale, chiar în caz de infecţie;
- tulburări minore de coagulabilitate, asociate unei trombopatii şi unei maladii Willebrand cîştigate, reversibile la restabilirea eutiroidiei
- hiponatremie (frecvent sub 120 mEq/l, poate fi chiar <115 mEq/l, contribuind la precipitarea comei), asociată cu hipocloremie şi hipo-osmolalitate plasmatică. Natriureza este normală.
- hipercalcemie;
- hipoglicemie, hipercolesterolemie, trigliceride crescute;
- hipoproteinemie (prin diluţie);
- creşterea TGO, LDH, CPK-MB;
- cortizolul plasmatic poate fi normal sau scăzut.

alte teste

- ECG - bradicardie, microvoltaj, alungirea QT, din cauza hipotermiei poate apărea unda J;
- revărsat pleural;
- cardiomegalie;
- presiune LCR crescută, proteine crescute;

Diagnostic diferenţial (tab.10)

Orice întârziere a terapiei putând agrava prognosticul, diagnosticul trebuie făcut rapid, dar nu e întotdeauna foarte uşor. Astfel, după un accident vascular cerebral sau un infarct miocardic, un pacient vârstnic poate fi atât comatos cât şi hipotermic.

Hipotermia poate fi un simptom în şocul de diverse etiologii şi poate determina modificări sugestive pentru hipotiroidie, inclusiv hiporeflectivitatea osteotendinoasă.

Scanned with OKEN Scanner

La un pacient comatos, existența unei hipotiroidii nu înseamnă neapărat că e vorba de o comă mixedematoasă. La un astfel de pacient doar simptomatologia semnelor clinice de hipotiroidie profundă poate pune diagnosticul de comă mixedematoasă. Unele come (uremică, hepatică, alcoolică, barbiturică) prezintă tablou clinic similar cu al comei mixedematoase.

Tabel 10. Diagnosticul diferențial al comei mixedematoase

Hipotermia	*Come de altă etiologie la un hipotiroidian*
- boli cerebro-vasculare	
- intoxicație acută cu alcool	*Come cu tablou clinic similar*
- intoxicații cu medicamente: fenotiazine, barbiturice	- uremică
- coma diabetică	- hepatică
- hipoglicemia	- barbiturică
- insuficiența hipofizară	- alcoolică
- insuficiența renală	*Sindromul de T_3 scăzut*

Așa cum am menționat anterior, sindromul de T_3 scăzut ("sick euthyroid syndrome"), întîlnit în afecțiuni netiroidiene severe, se caracterzează prin scăderea T_3 şi a T_4 total, T_4 liber rămînând însă normal (mecanism de adaptare în vederea scăderii pierderilor calorice): dozarea TSH decide diagnosticul: dacă TSH este crescut în prezența semnelor clinice sugestive, coma mixedematoasă este posibilă. Dacă TSH este normal cel mai frecvent este vorba de un sindrom de T_3 scăzut.

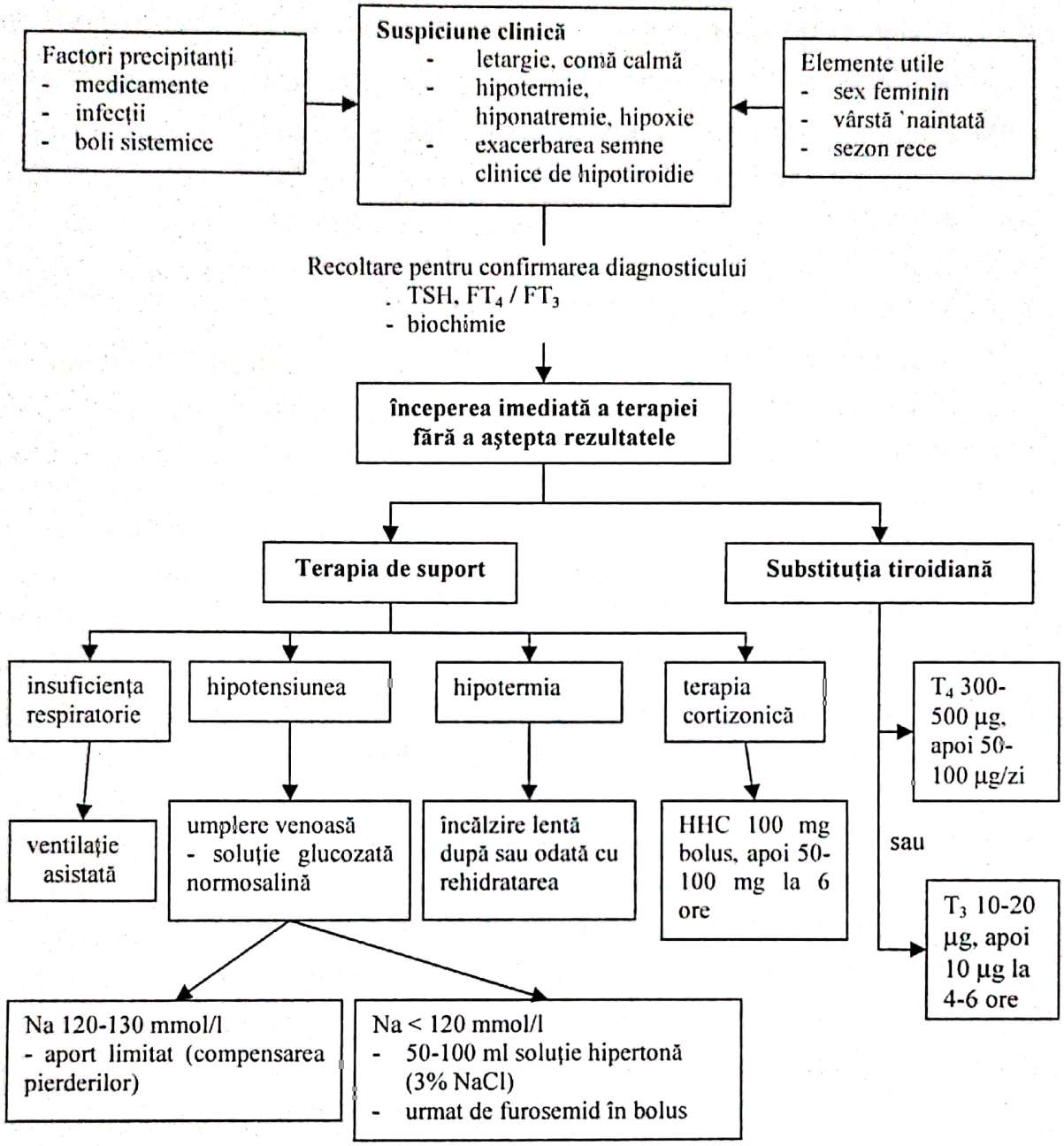
Tratament

Intrucât temporizarea poate fi fatală, tratamentul trebuie instituit prompt, activ, într-o unitate de terapie intensivă, inaintea confirmării biologice a diagnosticului ("**când te îndoieşti, tratează!**") (fig.1)

Tratamentul numai cu hormoni tiroidieni este ineficient din cauza modificărilor metabolice şi fiziologice severe. Funcția cardiacă şi respiratorie, ca şi aportul lichidian, trebuie strict monitorizate.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 1. Algortim de diagnostic şi tratament în coma mixedematoasă



HHC - hemisuccinat de hidrocortizon; T_4 – tiroxina; T_3 – triiodotironina

Obiectivele tratamentului

- susţinerea funcţiilor vitale (terapia de suport);
- corectarea perturbărilor metabolice;
- substituţie acută cu hormoni tiroidieni;
- tratamentul insuficienţei cortico-suprarenaliene asociate;
- combaterea factorilor precipitanţi.

Scanned with OKEN Scanner

I. Terapia de suport

- **asistența respiratorie**

Hipoventilația, cu retenție de CO_2 și hipoxie, este constantă în coma mixedematoasă. Asistența respiratorie trebuie instituită la primele semne de insuficiență respiratorie, orice întârziere putând fi fatală. Trebuie ținut cont nu doar de insuficiența respiratorie (monitorizarea gazelor sangvine) dar și de posibilitatea existenței unei infecții și de existența obstrucției prin macroglosie sau infiltratul căilor respiratorii.

Se impun intubare traheală sau traheostomie și ventilație asistată mecanic, majoritatea pacienților necesitând această ventilație 24-48 ore, dar în cazuri grave putând fi necesare 2-3 săptămâni. Nu se întrerupe niciodată înainte de revenirea totală a conștienței.

- **asistența cardiovasculară**

Bradicardia nu trebuie tratată, ea corespunzând hipometabolismului caracteristic comei mixedematoase. În general, odată cu creșterea temperaturii și administrarea de hormoni tiroidieni, bradicardia se corectează.

Hipotensiunea arterială necesită umplere volemică (supraveghere hemodinamică) ce trebuie începută înainte de reîncălzirea externă, care ar putea agrava hipotensiunea: soluție glucozată (5%) normosalină (utilă în restabilirea sodiului și a glucozei sangvine). Asocierea de glucocorticoizi (100 mg iv la 8 ore), indicată în caz de suspectare a unei insuficiențe corticosuprarenaliene, poate contribui la normalizarea TA. Agenții vasopresori sunt rareori necesari (fenilefrină 0,25-0,5 mg i.v. în bolus) și se indică doar dacă hipotensiunea persistă în pofida corectării volemice.;

Monitorizarea se face de preferat printr-un cateter arterial sistemic și echocardiografii Doppler repetate.

- **hipotermia**

Reîncălzirea este necesară doar atunci când temperatura centrală este mai mică de 30°C. Trebuie efectuată lent, progresiv, evtând încălzirea activă (vasodilatația poate precipita colapsul): acoperirea pacientului cu pături pentru a evita pierderile suplimentare de căldură, eventual creșterea temperaturii camerei. Pentru evitarea colapsului, reîncălzirea trebuie efecutată după sau odată cu rehidratarea.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste măsuri sunt necesare doar până când administrarea de hormoni tiroidieni restabileşte temperatura normală (tratamentul cu hormoni tiroidieni este esenţial pentru restabilirea temperaturii, dar acest efect poate necesita câteva zile).

II. Substituţia tiroidiană

Metoda optimă de administrare a hormonilor tiroidieni rămâne încă controversată, fapt explicabil dată fiind raritatea maladiei. Principalele probleme puse de substituţia hormonală în coma mixedematoasă se referă la tipul de preparat (T_4 singur sau/şi T_3) şi la modul de administrare (ruta, doza, frecvenţa).

Susţinătorii administrării de T_4 se bazează pe fluctuaţiile sanguine mai mici ale acestuia şi pe pericolul mai mic de supradozare (se leagă de TBG, eliberare lentă, conversie scăzută a T_4 în T_3). Concentraţia de T_3 va fi şi ea mai stabilă odată ce sursa sa este deiodarea T_4. Rata de conversie periferică a T_4 în T_3 este însă scăzută la pacienţii cu hipotiroidie severă.

T_3 în schimb este mai rapid activ, ceea ce în unele cazuri poate fi crucial. Unul din aceste efecte rapide ar putea fi ameliorarea simptomelor neuro-psihice: studii pe babuini au demonstrat că T_3 trece mai repede bariera hemato-encefalică decât T_4. Riscul cardiovascular este însă şi el mai crescut. Numărul mic de cazuri nu a permis realizarea unui studiu comparativ al celor două preparate.

Calea de administrare la un pacient comatos este intravenoasă sau pe sondă naso-gastrică, aceasta din urmă prezentând însă 2 dezavantaje: riscul de aspiraţie şi o absorbţie mai scăzută, mai ales la pacienţii cu atonie gastrică.
Schema terapeutică diferă şi ea în funcţie de autor. Administrarea unui bolus intravenos a unei doze mari de hormoni tiroidieni duce la o creştere rapidă a nivelului de T_4, uşor peste limita superioară a normalului, aceasta favorizând utilizarea sa la nivel celular; T_3 creşte uşor iar TSH scade substanţial.

levotiroxină (L T_4)

- în prima zi 300-500 µg (7 µg/kgc) i.v., o singură injecţie în bolus;
- apoi 50-100 µg/zi i.v. (administrarea este şi ea controversată, unii autori susţinând că după doza mare de T_4 stocul organismului este asigurat cel puţin o săptămână);
- odată cu recăpătarea stării de conştienţă se poate trece la administrarea p.o. a 100-200 µg/zi;

Scanned with OKEN Scanner

triiodotironină (T_3):

- dacă este administrat singur, doza inițială este de 10-20 µg, urmată de 10 µg la 4 ore în primele 24 ore, apoi 10 µg la 6 ore una-două zile, după care pacientul ar trebui să fie conștient și să se poată trece la administrarea orală.

N.B.Preparatele pentru administrarea i.v. nefiind întotdeauna la îndemână, se poate face un preparat extemporaneu: 100 µg T_3 dizolvate în 2 ml sol 0,1 N NaOH diluată cu 2% albumină în soluție normosalină la un volum final de 4 ml, sterilizată prin filtru Millipore

Evoluția sub tratamentul cu hormoni tiroidieni:

- 8-12 ore: creșterea temperaturii și a frecvenței cardiace (2-3 ore cu T_3);
- 24 ore: recăpătarea conștienței;
- 24-48 ore: scăderea TSH (dar pentru normalizare necesită mai multe zile);
- 10 zile: revenire treptată la normal.

III. Tratamentul perturbărilor metabolice

- **hiponatremia** este un factor esențial al modificărilor mentale din coma mixedematoasă. În absența hipotensiunii arteriale, la pacienții cu hiponatremie moderată (120-130 mEq/l) se preferă limitarea aportului lichidian (administrare de soluție salină și glucozată doar atât cât să acopere pierderile).

În hiponatremia foarte severă (< 120 mEq/l) se administrează soluție hipertonă în cantitate redusă - 50-100 ml NaCl 5% care poate fi urmată de 40-120 mg furosemid (pentru favorizarea diurezei apoase).

- **hipoglicemia** - ser glucozat 5%;
- **anemia**: masă eritrocitară (dacă Ht<30%).

IV. Corticoterapia

Deși majoritatea pacienților au cortizolemie normală, corticoterapia ramîne o metodă sistematică, în ipoteza unui răspuns inadecvatal ACTH și corizolului la stress (insuficiență corticosuprarenalienă primară, asociată tiroiditei autoimune în cardul unei poliimunopatii endocrine, sau secundară - insuficiență hipofizară) dar și pentru că administrarea de hormoni tiroidieni poate intensifica clearance-ul cortizolului și poate precipita insuficiența corticosuprarenaliană:

- hidrocortizon hemisuccinat - 100 mg i.v. în bolus, urmat de 50-100 mg la 6-8 ore (doză totală 500mg);
- durata - 7-10 zile (scădere treptată a dozei la 50-100 mg/zi);

Scanned with OKEN Scanner

- după ameliorare clinică, tratamentul nu se continuă decât în caz de insuficiență adrenală asociată.

V. Tratamentul factorilor precipitanți

Infecțiile reprezintă cel mai frecvent factorul precipitant:

- prelevare pentru culturi (ex. spută, hemoculturi, uroculturi);
- antibiotice cu spectru larg până la obținerea rezultatului.

Evoluție

Prognosticul este foarte sever, evoluția favorabilă fiind întâlnită în mai puțin de ½ cazuri.

În cazurile care răspund la tratament, ameliorarea este relativ rapidă (ore, zile).

Elemente de prognostic defavorabil:

- vârstă înaintată;
- bradicardie majoră;
- temperatură < 30°C;
- insuficiență circulatorie;
- întârzierea sau oprirea precoce a respirației asistate;
- utilizare de diuretice, T_3 în doze mari;
- context grav prin el însuşi

De reținut

Pacientul tipic este reprezentat de:

- femeie în jur de 70 ani;
- în sezonul rece;
- cu un istoric de afectare tiroidiană;
- posibil tratament cu depresoare.

Cheia succesului terapeutic include recunoaşterea precoce a sindromului şi instituirea rapidă, odată cu suspiciunea clinică, a terapiei, de preferință într-un serviciu de terapie intensivă.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

Bacchus H. Metabolic and endocrine emergencies. Recognition and management. 2nd edition. University Park Press. Baltimore, 1984.

Benvenga S, Squadrito S, Saporito F, Cimino A, Arrigo F, Trimarchi F, Myxedema coma of both primary and secondary origin, with non-classic presentation and extremely elevated creatine kinase. Horm Metab Res, 2000, 32(9):364-366.

Ghrobial MW. Ruby BR. Coma and thyroid storm in apathetic thyrotoxicosis. South Med J, 2002, 95:552-554.

Gilliland PF, Endocrine emergencies. Adrenal crisis, myxedema coma, and thyroid storm. Postgrad Med, 1983, 74(5):215-20, 225-227.

Greenspan FS. The thyroid gland. In FS Greenspan, DG Gradner. Basic and clinical endocrinology. 6th ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill. San Francisco, 2001, 201-272.

Kearney T, Dang C, Diabetic and endocrine emergencies. Postgrad Med J, 2007;83;79-86

Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In RP Larsen, HM Kronenberg, S Melmed, KS Polonsky Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 2002, 423-456.

Larsen R.R., Davies T.F., Hay I.D. The thyroid gland. In JD Wilson, DW Foster, HM Kronenberg, RP Larsen. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 1998, 189-516.

Rehman SU, Cope DW, Senseney AD, Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients. South Med J, 2005, 98:543-549.

Reinhardt W, Mann K. Incidence, clinical picture and treatment of hypothyroid coma: results of a survey. Med Klin, 1997, 92:521-524.

Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newll-Price J. Endocrine emergencies. Postgrad Med J, 2004, 80:506-515.

Soares Ade F, Falcao LM, De Barros E. Hypothyroid coma and thyrotoxic crisis. Acta Med Port, 1997, 10:837-843.

Takasu N. Thyrotoxic storm and myxedema coma. Nippon Rinsho, 1999, 57:1859-1865.

Valenta LJ, Afrasiabi MA, Ascher MS. Hanbdbook of endocrine & metabolic emergencies. Medical examination publishing, New York, 1981.

Vulpoi C. Coma mixedematoasă. In Urgenţe pentru medicul practician, M.D Datcu, Ed.Synposion, Iaşi, 1995, 102-105.

Wartofsky L, Myxedema Coma. Endocrinol Metab Clin N Am, 2006, 35:687-699.

Wartofsky L. Mixedema coma. In LE Braverman, RD Utiger. Werner & Ingbar's The thyroid. A fundamental clinical text. 8th edition. Lippincott Williams & Wilkins,. Philadelphia, 2000, 843-847.

Zbranca E, Găluşcă B, Mogoş V. Troida. In E.Zbranca Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine. ed.IIa, Polirom. Iaşi, 2007, 99-173.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficiența corticosuprarenaliană acută

Prima descriere a insuficienței corticosuprarenaliene a fost realizată de Thomas Addison în 1855. În anii 50, înainte de introducerea substituției glucocorticoide rata de supraviețuire era aproximativ 20%, ulterior s-a considerat că a devenit similară cu cea a populației generale, dar un studiu suedez recent a identificat un risc relativ de deces de mai mult de 2 ori mai mare decît în populația generală

Definiție

Insuficiența corticosuprarenaliană acută, consecința secreției inadecvate de gluco - și mineralocorticoizi se manifestă cel mai frecvent prin colaps, pierdere de sare și hipoglicemie.

Frecvență

Boala Addison are o prevalență estimată la 93-140/milion și o incidență de – 4,7-6,2/milion. Până în anii 40 etiologia insuficienței corticosuprarenaliene (CSR) primare a fost predominant tuberculoza, ulterior pe primul loc (cca 80% din cazuri) aflându-se etiologia autoimună.

Există o preponderență feminină: raportul bărbați/femei este 1,25/1 în forma tuberculoasă și 2,6-3/1 în forma autoimună iar 60-70% din cazuri sunt diagnosticate între 30-50 ani.

25% din insuficiențele corticosuprarenaliene primare nu sunt diagnosticate până la criză. Incidența reală a acesteia nu este cunoscută.

Etiologie

Insuficiența corticosuprarenaliană acută poate fi primară, datorată distrugerii

Scanned with OKEN Scanner

morfologice şi consecutiv funcţionale a cortexului suprarenalian sau secundară/terţiară, datorită disfuncţiei hipofizare, respectiv hipotalamice.

Afectarea primară interesează în general tot cortexul, antrenând un deficit secretor nu doar al glucocorticoizilor ci şi al mineralocorticoizilor şi al sexoizilor suprarenalieni. Din această cauză manifestările clinice sunt mai severe şi, uneori, întrucât instalarea insuficienţei CSR primare este insidioasă, debutul aparent să se facă printr-o criză addisoniană. La un pacient cunoscut, criza adrenală apare în urma unor afecţiuni severe pe fondul unei substituţii inadecvate – fie subdozaj, fie lipsa de adaptare a dozei în condiţii de stress.

Tabel 11. Etiologia insuficienţei corticosuprarenaliene acute

Congenitală
- sindrom adreno-genital cu pierdere de sare (deficit enzimatic în sinteza hormonilor corticosuprarenalieni); - hipoplazie suprarenală congenitală.
- adrenoleucodisplazia
Adult, copil
- acutizarea insuficienţei cortico-suprarenale: - primară (boala Addison); - secundară (hipopituitarism global sau deficit izolat de ACTH); - terţiară (afectare hipotalamică);
cauzele acutizării - hemoragie suprarenală bilaterală: - sindrom Waterhouse-Friederichsen (septicemie cu meningococ - 80%, difterie, septicemie cu stafilococ, piocianic) - frecvent la copii; - coagulopatii; indusă de terapie - suprarenalectomie: - unilaterală (adenom hiperfuncţional cu atrofia suprarenalei controlaterale); - bilaterală (hiperplazie); - tratament prelungit cu anticoagulante - frecvent la vârstnici; - tratament prelungit cu blocanţi enzimatici, aminoglutetimid; - întreruperea bruscă a corticoterapiei.
Factori precipitanţi 5. traumatisme (accidentale sau chirurgicale); 6. efort fizic sau intelectual major; 7. boli infecţioase; 8. boli digestive; 9. expunere la variaţii termice mari; 10. iatrogeni (întreruperea tratamentului substitutiv, tratament diuretic excesiv, rifampicina, inhibitori ai sintezei corticoide - ketoconazol).

Scanned with OKEN Scanner

Insuficienţa CSR secundară afectează preponderent glucocorticoizii. Persistenţa secreţiei de mineralocorticoizi face criza acută mai puţin probabilă.

Există numeroase clasificări ale insuficienţei corticosuprarenaliene acute, unele mergând pe mecasnismele etiopatogenice, altele pornind de la tipurile de deficit corticosuprarenalian. Am încercat să cuprindem diversele etiologii într-o clasificare care să cuprindă atât particularităţile etiologice (inclusiv factorii precipitanţi) cât şi cele legate de vârsta instalării (Tab 11).

Fiziopatologie

Evoluţia insuficienţei corticosuprarenaliene primare este lentă, în 4 faze:
I. creşterea activităţii reninei cu aldosteron normal sau scăzut
II. deficit subclinic de cortizol cu creşterea ACTH
III. răspuns inadecvat al cortizolului la stimularea prin ACTH
IV. stadiul clinic manifest,

Tabel 12. Elemente clinice ale insuficienţei corticosuprarenaliene

Deficitul de cortizol	Melanodermie: poate fi redusa in formele cu evoluţie foarte rapidă Hipoglicemie Astenie, depresie Reducerea apetitului si pierdere ponderală severă Dispariţia antagonismului fiziologic: cortizol - ADH
Deficitul de mineralo-corticoizi	Hiponatremie, hiperkaliemie şi acidoză Hipotensiune iniţial ortostatică, ulterior severă şi reducerea volumlui plasmatic Deshidratarea sectorului extracelular şi hiperhidratarea celui intracelular Reducerea fluxului plasmatic renal şi a capacităţii de excreţie a apei libere
Deficit de androgeni	Reducerea libido-ului şi disfuncţii sexuale, Depilare pubo-axilară, eventual amenoree la femei

Elementele clinice caracteristice sunt consecinţa deficitelor pe cele trei axe de secreţie corticosuprarenaliană. (Tab 12)

Manifestarea clinică a insuficienţei corticosuprarenaliene acute este dominată de deficitul de mineralocorticoizi – hipotensiune severă, colaps, şoc. Şocul este datorat în primul rând depleţiei de sodiu şi de potasiu dar se asociază

Scanned with OKEN Scanner

şi alţi factori care îl agravează: scăderea răspunsului la noradrenalină şi angiotensină II, exces de prostacicline.

Elemente de diagnostic

Date clinice

Prodrom

- accentuarea semnelor preexistente de insuficienţă adrenală:
- astenie;
- adinamie;
- melanodermie (în boala Addison);
- hipotensiune.

Semne clinice în criza acută

Criza adrenală este dominată de hipotensiune dar tabloul clinic este mult mai complex datorită, pe de o parte, asocierii altor semne şi simptome ale insuficienţei CSR, cum ar fi cele digestive, pe de altă parte simptomelor datorate etiologiei acutizării insuficienţei corticosuprarenaliene: sepsis, traumatism, hemoragie hipofizară sau CSR.

Manifestările cardiovasculare sunt cele mai severe:

- hipotensiune arterială severă, asociată cu tahicardie, frecvent asociată cu vărsăturile. Pacientul prezintă deshidratare severă care, dacă nu este rapid corectată, poate, alături de rezistenţa la aminele vasopresoare, sa ducă la colaps;
- puls rapid şi filiform; aritmii grave;
- electrocardiograma poate prezenta tulburări nespecifice de repolarizare şi semne ale hipokaliemiei;
- rareori poate apărea o insuficienţă cardiacă.

Manifestări digestive:

- anorexia deja prezentă se accentuează;
- scădere ponderală bruscă;
- greaţă, vărsături;
- dureri abdominale cu caracter acut;
- diaree.

Durerile abdominale şi febra pot duce la confuzia cu abdomen acut, o intervenţie chirurgicală fără protecţie cu glucocorticoizi putând fi fatală!

Scanned with OKEN Scanner

Neuropsihice şi neurologice:

- tulburări de termoreglare: frecvent hipertermie, care poate fi surprinzătoare în absența infecției; hipotermie în stadiile finale;
- cefalee;
- fotofobie;
- convulsii;
- psihice ("encefalopatia addisoniană"): agitație, anxietate, stări confuzionale urmate de obnubilare, prostrație;
- psihoze, paranoia, schizofrenie, automutilări.

Renale

- oligurie cu absența setei în pofida deshidratării.

Respiratorii:

- dispnee, uneori respirație acidotică.

Tegumentare:

- melanodermie (accentuată în criză);
- deshidratare;
- în evoluție, tegumente palide, reci.

Musculare:

- crampe;
- dureri musculare;
- paralizie periodică.

O serie de elemente clinice pot fi sugestive pentru criza addisoniană (tab.13)

Tabel 13. Date clinice sugestive pentru criza addisoniană

- deshidratare, hipotensiune, şoc;
- greață, vărsături, istoric de anorexie şi scădere ponderală;
- hipoglicemie neexplicată;
- febră neexplicată;
- hiponatremie, hiperpotasemie, eosinofilie;
- hiperpigmentație sau vitiligo;
- asocierea cu alte boli autoimune.

Date paraclinice

Datele de laborator se prelevă odată cu puncția venoasă necesară instituirii terapiei. Tratamentul se începe imediat, fără a aştepta confirmarea diagnosticului!

Scanned with OKEN Scanner

Date hormonale:

- *cortizol plasmatic* – prăbuşit. Ideală ar fi masurarea cortizolului liber, deoarece cortizolul este legat în proporţie mare de proteina de transportoare, CBG (cortizol binding globulin) care poate avea mari fluctuaţii de cauză genetică (rar), exces de androgeni, afecţiune hepatică sau renală, boli cronice. În afara crizelor dozarea de cortizol se face, din cauza marilor fluctuaţii secretorii diurne, preferenţial dimineaţa, când valoarea cortizolului este maximă. O alternativă bună la dozarea cortizolului plasmatic o reprezintă cortizolul liber urinar (urina/24 ore) sau cortizolul salivar, nelegat de proteine.
- *ACTH* este crescut în boala Addison (aspect echivalent cu valoarea TSH în hipotiroidie) şi scăzut în insuficienţa corticosuprarenaliană secundară sau terţiară. Testele dinamice pot fi necesare atât pentru a confirma insuficienţa secretorie corticosuprarenaliană cât şi pentru a stabili etiologia acesteia. (Tab.14).
- axa mineralocorticoidă: *aldosteron* scăzut cu *renină* crescută în insuficienţa primară, normali în cea secundară.
- axa andorgenică: la copii cauza insuficienţei corticosuprarenaliene poate fi sindromul adreno-genital. Dozarea *17 OH-progesteron* (crescut în deficitele enzimatice) şi a *DHEA-sulfat* (androgen sepcific suprarenalei, crescut în sindromul adreno-genital cu pierdere de sare, scăzut, ca şi ceilalţi steroizi, în distrucţia cortexulul adrenal) confirmă diagnosticul.

modificări electrolitice

- hiponatremie (88% cazuri);
- hiperpotasemie (64% cazuri);
- hipercalcemie (< 30%);
- hipoglicemie (66%) - de intensitate variabilă, uneori foarte gravă;
- azotemie;

modificări hematologice

- anemie
- eozinofilie >300/mmc);

În şocul de oricare altă etiologie, spre deosebire de insuficienţa corticosuprarenală acută, eozinofilele sunt scăzute (frecvent absente), iar cortizolul plasmatic este mult crescut.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 14 Teste dinamice în insuficiența corticosuprarenaliană

Test	Determinări	Efect
ACTH	*cortizol*	Stimulează funcția corticosuprarenaliană. În absența stimulării se poate vorbi de insuficiență CSR. Testul lung (forma depot de ACTH) servește la diferențierea insuficienței primare de cea secundară: - la subiecții normali cortizolul atinge maximul la 4 ore de la stimulare. - în insuficiența CSR secundară stimularea este întârziată, după 24 ore
Insulină	*cortizol* *ACTH* ± *GH*	Hipoglicemia insulinică stimulează axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliană. Măsurarea simultană a ACTH poate preciza sediul leziunii. Dozarea simultană de GH este utilă în caz de suspiciune a unei insuficiențe hipofizare.
CRH	*cortizol* *ACTH*	Util pentru diferențierea insuficienței hipofizare de cea hipotalamică. Poate înlocui "standardul de aur" (hipoglicemia insulinică) la persoane la care acesta este contraindicat (e.g. comițialitate)

Diagnostic diferențial

- abdomen acut;
- sindroame hemoragice de diverse cauze;
- meningoencefalite, septicopioemii;
- alte come - diabetică, hipoglicemică, uremică.

Tratament

Obiective

– supleerea hormonilor corticosuprarenalieni (în special glucocorticoizi);
– reechilibrare hidroelectrolitică (la fel de importantă ca cea hormonală);
– combaterea hipotensiunii;
– combaterea hipoglicemiei;
– identificarea şi combaterea factorilor precipitanți;

Scanned with OKEN Scanner

Monitorizarea trebuie realizată ca în orice urgență:

- tensiunea arterială; frecvența cardiacă;
- temperatura;
- diureza; volumul pierderilor digestive;
- biologică (ionogramă, uree, creatinină, glicemie);
- hemoculturi; urocultură.

1. Umplere lichidiană

- *soluție izotonă* (glucoză 5%, normosalină – NaCl 0,9%);
  - administrare intravenoasă, perfuzie lentă;
  - cantitate: 2-3 litri în primele 24 ore (120 ml/kgc la nou-născut, sugar; 75ml/kgc la copii peste 20 kg; 50ml/kgc la adulți);
  - ritm: 25% în primele 2 ore, se scade în funcție de gradul de hidratare;
  - monitorizare: PVC, tensiune arterială, ascultație pulmonară, greutate.

2. Substituție corticoidă

glucocorticoizi

- *hidrocortizon hemisuccinat*
  - *în primele 24 ore* la **adulți** 100 mg i.v. în bolus (în 3-5 min) apoi câte 100 mg la 6-8 ore; la **copii** 1-2 mg/kgc în bolus (apoi 20-150mg la copiii mici, 150-250 mg la copiii mari;
  - *după 24 ore,* dacă starea pacientului s-a stabilizat, se scade doza cu 25-30% pe zi. Doza de 150-300 mg/zi este considerată a corespunde dozei fiziologice de stress. Deşi nivelul seric de cortizol măsurat după această substituție depăşeşte de câteva ori valoarea măsurată a cortizolului în stress atât la subiecți normali cât şi la cei cu boli grave, majoritatea centrelor preferă menținerea acestei doze, justificată şi de existența efectului mineralocorticoid.
- *dexametazonă* - dacă este accesibilă, nu modifică dozarea cortizolului plasmatic. Se adminstrează 4 mg i.v. în bolus.
- *cortizon acetat* - administrare i.m.: nu este util în formele acute (absorbție încetinită din cauza colapsului), dar este util după revenirea tensiunii arteriale, favorizând scăderea dozei adminstrate intravenos.

Dacă nu există un factor major precipitant, după 1-3 zile se poate trece la administrarea de *glucocorticoizi per os* (respectându-se scăderea treptată a dozei până se ajunge, în 5-6 zile, la doza substitutivă cronică - 15-25 mg hidrocortizon sau 5-10mg prednison/ zi);

Scanned with OKEN Scanner

mineralocorticoizi

Nu sunt necesari câtă vreme doza de hemisuccinat de hidrocortizon este mai mare de 100 mg/zi. Cortizolul are afinitate pentru receptorii mineralocorticoizi dar în mod normal e inactivat renal, prin transformare în cortizon sub acțiunea 11 β OH-dehidrogenazei. Când cantitatea de glucocorticoizi este mare (e.g. Cushing endogen sau exogen sau, în cazul nostru, în substituția din criza adrenală) cortizolul nu e total inactivat şi activează receptorul mineralocorticoid determinând efecte mineralocorticoide majore.

După scăderea dozei de glucocorticoizi, la doza substituivă de glucocoritoiczi se adaugă:

- *fludrocortizon* (Astonin, Fluorinef) p.o., 0,05-0,2 mg/zi.

3. Identificarea şi tratarea cauzei precipitante

O serie de investigații (urocultură, hemoculturi, teste de coagulare) sunt necesare pentru identificarea causei precipitante.

Febra, fără decelarea unei infecții, poate fi datorată hipocortizolemiei. Antibioterapia este indicată doar în febrele care persistă după echilibrare cortizolică.

Hemoragia se tratează prin repleție volemică cu plasmă sau sânge.

4. Tratament adjuvant

Dacă persistă şocul, se pot administra vasopresoare (dopamină, fenilefrină - 0,25-0,5 mg i.v. în bolus);

Hiperpotasemia

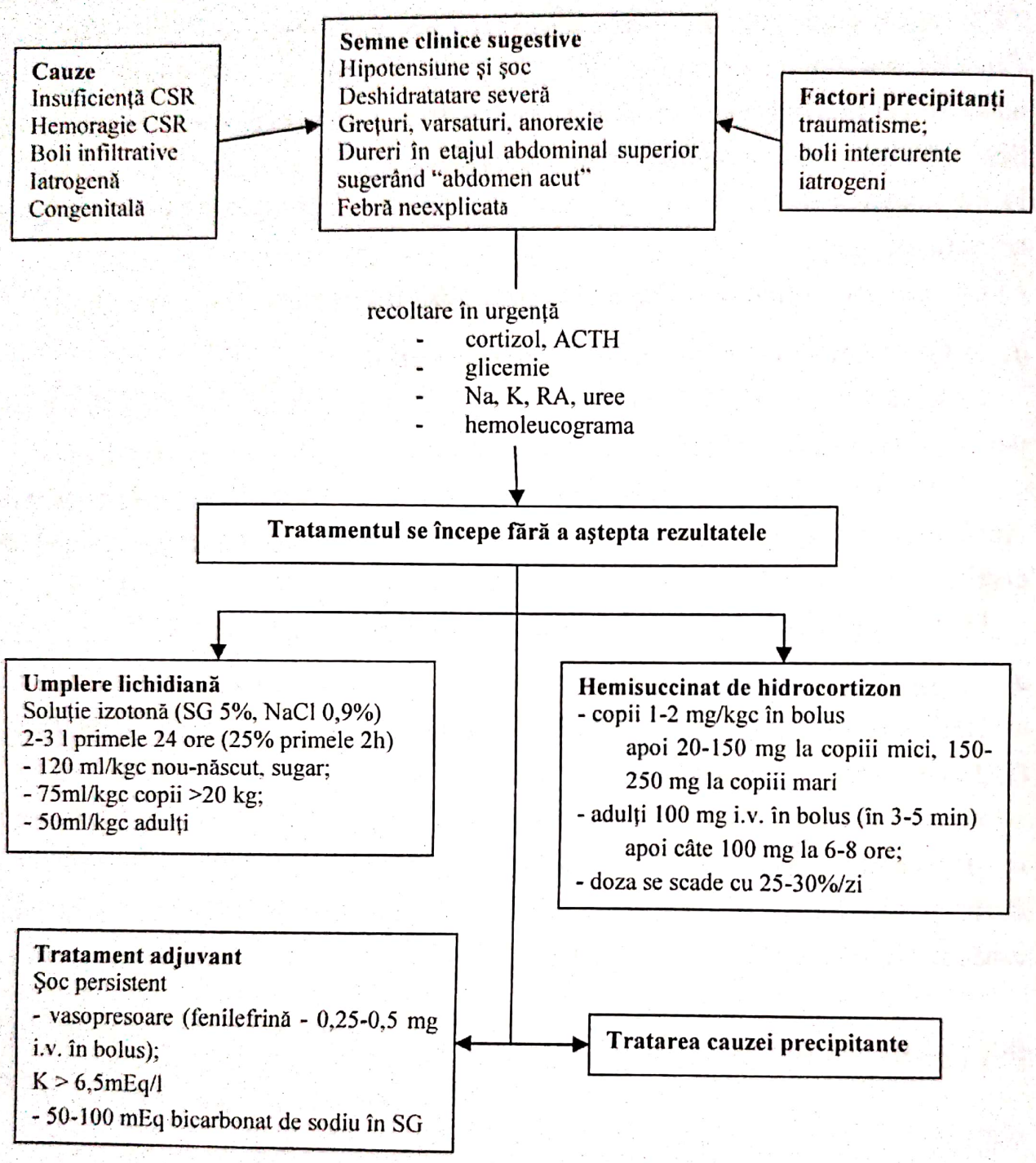
- de obicei răspunde la glucocorticoizi, fluide;
- K > 6,5mEq/l (risc de aritmii fatale) se tratează cu 50-100 mEq bicarbonat de sodiu în ser glucozat. (Fig 2)

Prevenirea crizei adrenale

Tratamentul substitutiv normal se administrează oral: 15-20 mg hidrocortizon sau 5-7,5 mg prednison, divizat în 2-3 prize. Aceste doze sunt uşor suprafiziologice dar supradozarea e probabil necesară din cauza inactivării rapide a cortizolului în cortizon în urma ingestiei. Doza de croazieră de mineralocroticoizi este 0,05-0,2 mg fludrocortizon/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 2. Algoritm de diagnostic şi tratament în insuficienţa corticosuprarenaliană acută



Atât pacientul cât şi familia trebuie să beneficieze de informaţii detaliate privind afecţiunea, modul de manifestare, riscurile, terapia şi măsurile preventive. O brăţară sau un card pe care să se menţioneze tratamentul cronic cu cortizon trebuie să se afle mereu asupra sa, astfel încât în urgenţă să poată fi

Scanned with OKEN Scanner

luate rapid măsurile necesare şi să se evite gesturi periculoase (cum ar fi intervenţia chirurgicală pentru sindromul abdominal dureros).

Este util ca pacientul să aibă în permanenţă auspra sa o trusă de urgenţă care să conţină un glucocorticoid injectabil. În caz de decompensare sau de accident, administrarea a 100 mg hemisuccinat de hidrocortizon îi asigură protecţia în timpul transportului la spital.

Pacientul trebuie să ştie să îşi adapteze doza în funcţie de circumstanţă:

- stress minor (stare subfebrilă, extracţie dentară fără anestezie, efort fizic intens) - se creşte de 2-3 ori doza cronică de substituţie;
- febră - cortizon acetat 25-50mg i.m.;
- stress major (anestezie, efort fizic intens): pregătire cu 24 ore înainte cu 100 mg cortizon acetat i.m.; înaintea intervenţiei chirurgicale - hidrocortizon hemisuccinat i.v. 100 mg în bolus (1-2 mg/kg corp), apoi 100 mg în perfuzie; scădere treptată a dozei, revenirea la doza cronică de substituţie făcându-se în 5-7 zile.

Evoluţie

în condiţiile instituirii prompte a terapiei pacientul îşi revine în primele 24 ore; absenţa ameliorării stării clinice în primele 3 ore pune în discuţie cauza decompensării.

De reţinut

- în faţa unui pacient cu **astenie, hipotensiune arterială, hipoglicemie,** trebuie luat în consideraţie şi diagnosticul de insuficienţă cortico-suprarenaliană, înainte de a se ajunge la episodul acut;
- tratamentul se începe înainte de a avea rezultatele prelevării de sânge şi constă în primul rând din administrare de glucocorticoizi injectabili şi rehidratare
- pentru a evita decompensarea, orice insuficient corticosuprarenalian trebuie instruit să-şi adapteze tratamentul de substituţie la stress.

Bibliografie selectivă

Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet, 2003, 361:1881-93.

Aron D.C., Findling J.W., Tyrell J.B. - Glucocorticoids and adrenal cortex. In FS Greenspan,

Scanned with OKEN Scanner

DG Gradner. Basic and clinical endocrinology. 6th edition, (eds), Lange Medical Books/McGraw-Hill, San Francisco, 2001, 334-376.

Bacchus H. Metabolic and endocrineemergencies. Recognition and management. 2nd edition, University Park Press, Baltimore, 1984.

Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johansson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(12):4849-53.

Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. Endocrinol Metab Clin N Am, 2006, 35: 767-776.

Chanson Ph, Salenave S, Richard Ch. Insuffisance surrénale aigűe. In Ph Chanson, J Young. Traité d'endocrinologie. Flammarion Medecine-Sciences. Paris, 2007, 455-460.

Falorni A, Laureti S, De Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G, Bini V, Beck-Peccoz P, Bizzarro A, Dotta F, Mantero F, Bellastella A, Betterle C, Santeusanio F. Italian Addison Network Study: Update of Diagnostic Criteria for the Etiological Classification of Primary Adrenal Insufficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89: 1598-1604.

Kearney T, Dang C, Diabetic and endocrine emergencies, Postgrad. Med. J., 2007, 83:79-86.

Laureti S, Vecchi L, Santeusanio F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84:1762.

Lovas K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. Clin Endocrinol (Oxf), 2002, 56:787-91.

Mason AS. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. Lancet, 1968, 2:744-747.

Oelkers W Adrenal insufficiency. N Engl J Med, 1996, 335:1206-1212.

Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, Price A, Giles MA, Eastell R, Weetman AP. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? Clin Endocrinol (Oxf), 1997, 46:255-261.

Picolos MK, Nooka A, Davis AB, Raval B, Orlander PR. Bilateral adrenal hemorrhage: An overlooked cause of hypotension. J Emerg Med, 2007, 32(2):167-169.

Robben J, Knoers N, Deen P, Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus, Am J Physiol Renal Physiol, 2005, 291:257-270.

Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newll-Price J. Endocrine emergencies, Postgrad Med J, 2004, 80:506-515.

Stewart P. The adrenal cortex. In RP Larsen, HM Kronenberg, S Melmed, KS Polonsky Williams Textbook of Endocrinology. 10th edition. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 2002, 491-551.

Tarantini F, Fumagalli S, Boncinelli L, Cavallini MC, Mossello E, Marchionni N. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: a case report. J Endocrinol Invest., 2007, 30(8):684-687.

Ten S, New M, Maclaren N. Addison disease 2001. Clinical review. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86: 2909-2922.

Valenta LJ, Afrasiabi MA, Ascher MS. Hanbdbook of endocrine & metabolic emergencies. Medical examination publishing. New York, 1981.

Vulpoi C, Mogoş V, Mogoş S, Leuştean L, Ungureanu MC, Cristea C, Preda C, Ciobanu D. Glandele suprarenale, In E.Zbranca Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine. Ed.IIa. Polirom. Iaşi, 2007, 223-311.

Vulpoi C. Insuficienţa corticosuprarenaliană acută. In Urgenţe pentru medicul practician, M.D Datcu, Ed.Synposion, Iaşi, 1995, 106-108.

Scanned with OKEN Scanner

Feocromocitomul

Medulosuprarenala (MSR), țesut înalt specializat ce face parte integrantă din sistemul nervos simpatic, intervine de fiecare dată când apare un stres sau o perturbare marcată a homeostaziei organismului. Secretă adrenalina și, în cantitate mai mică, noradrenalina, ambele cu rol atât periferic cât și central, de neurotransmițători. Dopamina, a treia catecolamină naturală, este un neurotransmițător al sistemului nervos central.

Definiție

Feocromocitomul este o tumoră derivată din celulele cromafine ale medulosuprarenalei capabile să secrete amine biogene și peptide, inclusiv adrenalină, noradrenalină și dopamină. Excesul de catecolamine determină clinic hipertensiune arterială paroxistică și/sau alte crize neurovegetative. Deși feocromocitomul este o cauză rară de hipertensiune arterială, nerecunoașterea acestuia poate avea consecințe fatale.

Tumorile derivate din celule cromafine extraadrenale sunt denumite ***paraganglioame*** (sau feocromocitoame extraadrenale). Manifestări clinice similare pot fi datorate și altor tumori secretante de catecolamine: chemodectoame, ganglioneuroame.

Frecvență

Clasic, feocromocitomul respectă "regula lui 10":

- <1% din totalul hipertensiunilor (morbiditate – 1-2/100.000 locuitori, ceea ce ar însemna, dacă 20% din adulți au hipertensiune, ne putem aștepta la 5 feocromocitoame la 100.000 hipertensivi/an)
- 10% extraadrenale – paraganglioame
- 10% tumori bilaterale

Scanned with OKEN Scanner

- 10% tumori maligne
- 10% familial

Poate surveni la orice vârstă, de la mica copilărie până la bătrânețe. Frecvența este cu puțin mai mare la femei decât la bărbați.

Majoritatea cazurilor (90%) sunt sporadice. Feocromocitomul familial, singur sau combinat cu alte elemente, are o transmitere autosomal dominantă cu penetranță incompletă. El se asociază de obicei cu alte tumori aparținând sistemului APUD. (Tab14) Diagnosticul de feocromocitom poate fi primul element în favoarea prezenței unei neoplazii endocrine multiple (MEN).

Tabel 14. Clasificarea feocromocitoamelor

Tip de feocromocitom	Caracteristici
Sporadic	– 90% din cazuri – tumoră solitară, de dimensiuni în general mici (majoritatea < 100 g)
Familial	
Neoplazia endocrină multiplă tip 2	- feocromocitom prezent în cca 50% cazuri
MEN 2A (sd. Sipple)	- feocromocitom (derivat din hiperplazie medulară, frecvent bilateral) + carcinom tiroidian medular + hiperparatiroidism
MEN 2B (sd. Gorlin)	- mai rară decât MEN 2A. - feocromocitom + carcinom medular tiroidian + neuroame mucoase multiple (prezente la toți pacienții, localizare mai frecvent orală) + (frecvent) habitus marfanoid.
Hemangioblastomatoza retiniană și cerebeloasă (sd. von Hippel-Lindau)	- feocromocitom la 10-25% dintre probanți. - asociat cu hemangioame neurale, chisturi viscerale, hipernefrom.
Neurofibromatoza (boala Recklinghausen)	- feocromocitom prezent în < 1% din cazuri - 5% din cazurile cu feocromocitom prezintă neurofibromatoză. - forma parțială include 5-6 pete *café au lait*, cifoscolioză, deformări vertebrale

Scanned with OKEN Scanner

Fiziopatologie

Schematic, cele mai importante efecte ale catecolaminelor sunt următoarele:

α_1 – vasoconstricție; hiperglicemie

α_2 – inhibare presinaptică a catecolaminelor, prin recaptarea noradrenalinei; agregare plachetară

β_1 – tahicardie (creşterea frecvenței şi a forței de contracție miocardice); lipoliză

β_2 – bronhodilatație; glicogenoliză musculară

β_3 – prevenirea / reducerea obezității, scăderea rezistenței la insulină

Expresia clinică a feocromocitomului este urmarea **excesului de catecolamine** (la care se adaugă encefalinele şi alte amine biogene) şi traduce "de manieră caricaturală" (R.Mornex, art. cit.) efectele vasculare (hipertensiune arterială), cardiace (tahicardie), metabolice (hiperglicemie, lipoliză) ale acestora.

Efectele cardiovasculare sunt cele mai pregnante, datorându-se în mare parte acțiunii catecolaminelor la nivel de receptori (α – vasoconstricție, β_1 – creşterea contractilității şi a frecvenței cardiace), dar şi unei acțiuni directe (toxicitate directă la nivelul fibrei miocardice).

Elemente de diagnostic

Tablou clinic

Elementul cardinal este **hipertensiunea**, uneori inconstantă, în general continuă, cu manifestări paroxistice. Nu există o legătură liniară între nivelul catecolaminelor şi existența hipertensiunii, unii pacienți putând avea perioade de tensiune normală în pofida nivelelor crescute de catecolamine circulante, iar episoadele bruşte de hipertensiune putând să nu fie asociate cu o creştere a catecolaminelor plasmatice.

In general hipertensiunea este paroxistică la 48% din pacienți, persistentă la 29% iar 13% au tensiune arterială normală.

1. Hipertensiunea arterială paroxistică **este manifestarea clasică a feocromocitomului.** Simptomatologia crizei este consecința eliberării masive de catecolamine de la nivelul tumorii, cu stimularea consecutivă a receptorilor

Scanned with OKEN Scanner

adrenergici.

Caracteristicile crizei:

–debut brutal

–circumstanțe declanșatorii

– efort fizic (chiar minim), compresie abdominală, masă copioasă, medicamente (histamina, antidepresivele triciclice, metoclopramida);

– aceste circumstanțe nu sunt întotdeauna prezente (crize declanșate fără cauză aparentă).

–hipertensiunea arterială

– valori foarte mari, uneori depășind posibilitățile obișnuite de măsurare;

– poate fi ignorată din cauza duratei foarte scurte a creșterii.

elemente asociate

cefalee

– simptomul cel mai comun (80% din cazuri)

– localizare occipitală sau frontală (mai rar generalizată)

– foarte intensă, de obicei cu senzație pulsatilă.

tahicardie

– rezultat al stimulării receptorilor β_1

– până la valori foarte mari, uneori tahiaritmie, percepută de pacient ca palpitații rapide în 64% din cazuri (palpitațiile pot apărea și în absența tahicardiei).

transpirații

– întâlnite în 61% din cazuri

– abundente, profuze, generalizate

– datorate scăderii pierderii de căldură (vasoconstricție generalizată), metabolismului excesiv, stimulării glandelor sudoripare prin efect □.

alte manifestări

– *paloare* (42%), uneori flush-uri, răcirea extremităților

– *dureri* pectorale, abdominale (asociate uneori cu alte simptome digestive – greață, vărsături, constipație)

– *tremurături*, piloerecție, ocazional parestezii

– *anxietate* marcată, senzație de moarte iminentă.

–*sfârșitul crizei* este dominat de o senzație de epuizare, se poate însoți de bradicardie reflexă, congestie tegumentară, hipotensiune (vasodilatație),

Scanned with OKEN Scanner

poliurie.

– *durata crizelor* este variabilă, de la câteva minute la câteva ore (în general sub 15 min), cu o frecvență de câteva crize pe săptămână.

- odată cu evoluția bolii, frecvența crizelor crește, dar caracteristicile ei nu se modifică semnificativ (la un același pacient *crizele se repetă practic identic*).

Asocierea HIPERTENSIUNE + CEFALEE + TAHICARDIE + TRANSPIRAȚII este în 90% din cazuri determinată de feocromocitom.

Hipertensiunea paroxistică este definitorie și reprezintă marea urgență a feocromocitomului. Totuși, ea se întâlnește în doar 50% din cazuri, elementul comun al acestei afecțiuni fiind hipertensiunea (cu sau fără paroxisme), prezentă în 80-90% din cazuri.

2. Hipertensiunea arterială permanentă

Caracteristici:

– în general *severă*, ocazional malignă.

–*refractară la tratamentul antihipertensiv* convențional – element util pentru diagnostic. Răspunde însă la tratamentul α-blocant utilizat în hipertensiunea esențială (prazosin, labetalol).

–în caz de evoluție malignă, răsunetul este în primul rând cerebro-ocular (*modificări de fund de ochi severe*, std. III-IV, rapid instalate).

–elemente asociate utile pentru diagnostic:

pusee paroxistice apărute pe fondul hipertensiunii permanente, semănând într-o oarecare măsură cu cele detaliate anterior

hipotensiune ortostatică

anxietate, scădere ponderală, transpirații profuze.

3. Alte elemente diagnostice

Hipotensiunea ortostatică

–prezentă la numeroși pacienți. La pacienți cu hipertensiune netratată, scăderea semnificativă a tensiunii în ortostatism trebuie să sugereze diagnosticul.

–mecanisme probabile – scăderea volumului plasmatic, scăderea tonusului reflexelor posturale ca urmare a expunerii prelungite la catecolamine. Feocromocitoamele pot secreta și o neuropeptidă cu acțiune vasodilatatoare (adrenomedulina), dar contribuția sa la apariția hipotensiunii nu este cunoscută.

Manifestări cardiace – domină în unele cazuri simptomatologia

Scanned with OKEN Scanner

–*angină pectorală, infarct miocardic* – pot apărea în afara unei coronaropatii (posibil datorită creşterii consumului de oxigen şi spasmului coronarian), cardiomiopatii (hipertrofică sau congestivă).

–*aritmii* (tahicardie supraventriculară, fibrilaţie atrială, extrasistolie – frecvent ventriculară, bradicardie sinusală); tulburări de conducere (bloc de ram drept sau stâng); modificări ECG nespecifice de fază terminală, în absenţa unei ischemii coronariene.

- *edem pulmonar necardiogen* (rar). Mecanisme posibile: intrarea lichidului extracelular în compartimentul central, creşterea tonusului venos pulmonar, lezarea endoteliului capilar pulmonar.

Alte modificări

Simptome gastrointestinale

– greaţă, vărsături, dureri abdominale

– constipaţie – efect direct al CA de inhibare a contracţiei muşchilor intestinali

– diaree apoasă asociată cu hipokaliemie şi aclorhidrie (WDHA, sd. Verner-Morrison) – producţie ectopică de VIP

– colelitiază – 15-20%.

Intoleranţă la glucide (mai ales în crize) sau chiar diabet zaharat– inhibarea eliberării insulinei (α-receptori), stimularea gliconeogenezei hepatice (β-receptori).

Hipercalcemie – asociere cu hiperparatiroidism (MEN 2A) sau hipersecreţie de PTH-RP.

Policitemie – scăderea volumului plasmatic, creşterea eritropoietinei.

Complicaţii

–ale hipertensiunii – retinopatie, nefropatie, accidente vasculo-cerebrale, encefalopatie hipertensivă, edem pulmonar acut, insuficienţă cardiacă congestivă.

–cardiomiopatia catecolică (datorată hipoxiei miocardice, distrugerii miocardului prin inotropism excesiv, dar şi toxicităţii directe a catecolaminelor). Cauză de moarte subită.

–hipotensiune arterială şi şoc (după o criză hipertensivă, declanşate de un traumatism).

–hemoragie intratumorală, anevrism disecant de aortă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 15. Manifestări clinice sugestive pentru feocromocitom

Hipertensiune - persistentă sau paroxistică - *variații tensionale mari* cu sau fără hipotensiune ortostatică - *paroxisme bruște*, cu sau fără hipertensiune, provocate de stress, medicamente, manipulare a tumorii - rareori pacienți cu tensiune constant normală ***Semne și simptome asociate*** - *cefalee* - *transpirații* - *tahicardie* - anxietate / hiperexcitabilitate - greață, vărsături - dureri toracice sau abdominale - paloare - scădere ponderală	***Asocieri particulare*** - *debut neobișnuit* - copil, tânăr, în sarcină - *caracter familial* - *boli asociate*: - carcinom tiroidian medular (MEN 2A, 2B) - hiperparatiroidism (MEN 2A) - neuroame mucoase (MEN 2B) - neurofibormatoză, - hemangioblastomatoză retino-cerebeloasă - paroxisme inexplicabile tensionale sau tulburări de ritm în timpul intubației, anesteziei, sarcinii sau hipotensiune neexplicată după operație - cardiopatie dilatativă idiopatică - prezența unui *incidentalom suprarenalian*

Diagnostic

Etape diagnostice:
– suspicionarea bolii în fața unei simptomatologii sugestive
– confirmarea excesului de catecolamine
– localizarea tumorii.

I. Diagnostic clinic

O regulă importantă este *screenarea oricărui pacient care are simptome chiar larvate sugestive pentru feocromocitom*. Câteva categorii de pacienți necesită o investigare riguroasă Suspiciunea diagnosticului pornește de la elemente specifice, sumarizate în tabelul 15.

Scanned with OKEN Scanner

II. Diagnostic biologic

Deoarece feocromocitomul reprezintă un grup heterogen de tumori secretante, nu există o analiză care să atingă singură acurateţe de 100%.

A. ***Dozări hormonale***

a. **Dozări urinare**

Diagnosticul de feocromocitom poate fi în general confirmat pe baza dozării eliminărilor urinare pe 24 ore de catecolamine şi metaboliţi.

Precauţii – urina trebuie colectată în 24 de ore, acidifiată şi menţinută la temperaturi scăzute. Pacientul este de preferinţă în repaus la pat. Eliminarea posibilelor surse de eroare – medicamente (levodopa, metildopa, IMAO), alimente (alimente care conţin vanilie – dacă determinăm AVM, banane).

Deteminări

catecolamine urinare libere – *examen cheie* pentru diagnosticul feocromocitomului (specificitate şi sensibilitate mare, >98%)

metaboliţii urinari *(depăşesc de obicei de 3 ori valorile normale)*

- *acidul vanilmandelic* (AVM) – sensibilitate şi specificitate scăzute.
- *metanefrinele totale* (metanefrina - MN - şi normetanefrina - NMN) – fiind un examen rapid şi ieftin, cu o mare specificitate şi sensibilitate, sunt utilizate ca *test de screening*

b. **Dozări plasmatice**

Metanefrinele plasmatice libere – considerat în prezent cel mai bun test în diagnosticul feocromocitomului (metanefrinele sunt produse continuu prin metabolismul catecolaminelor produse feocromocitom, contrastând cu secreţia episodică de catecolamine). Creşterea metanefrinelor de > 4 ori peste intervalul de referinţa sugerează etiologia tumorală.

Efectuată în condiţii corespunzătoare, combinaţia dintre

- catecolamine plasmatice (A + NA) > 2000 pg/ml
- metanefrine urinare (NMN + MN) > 1,8 mg/24 h

are o acurateţe diagnostică de 98%.

Testele dinamice, utile în diagnosticul feocromocitomului, nu îşi au locul în urgenţă. Cele mai practicate sunt testele de supresie la fentolamină (α-blocant) sau la clonidină (α2 agonist, care în mod nirmal reduce nivelul catecolaminelor prinn scăderea tonusului simpatic) şi de stimulare la glucagon (care eliberează catecolaminele din feocromocitom dar nu şi din suprarenalele normale).

Scanned with OKEN Scanner

B. ***Teste nespecifice***

- intoleranță la glucide, creşterea glicemiei *à jeun :*
- creşterea hematocritului;
- creşterea acizilor graşi liberi;
- hipercalcemie.

III. Localizarea este necesară în vederea confirmării diagnosticului şi a intervenției chirurgicale. Ea trebuie să succedă investigațiilor biochimice:

Ultrasonografia abdominală permite de multe ori localizarea tumorii dar metoda cea mai folosită în prezent este ***tomografia computerizată***, care poate localiza şi tumori abdominale extraadrenale (pedicul renal, dea lungul aortei).

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) evită radiațiile ionizante şi este indicată în sarcină. La un pacient confirmat biologic, IRM are cea mai mare sensibilitate.

Scintigrama cu metaiodbenzilguanidină (substrat pentru procesul de captare a aminelor, similar structural cu adrenalina, cu proprietatea de a se concentra la nivelul celulelor cromafine, indiferent de localizarea lor) este utilă atunci când IRM nu evidențiază nici o tumoră.

Emisia tomografică de pozitroni (PET) cu 6-(^{18}F)fluorodopamina cu dopamină. Dopamina este un substrat mai bun chiar decât noradrenalina pentru sistemul transportor noradrenergic. Raportul concentrării flux sanguin/țesut al (^{18}F)-DA este >1000 permițând o foarte bună vizualizare. (Fig 3)

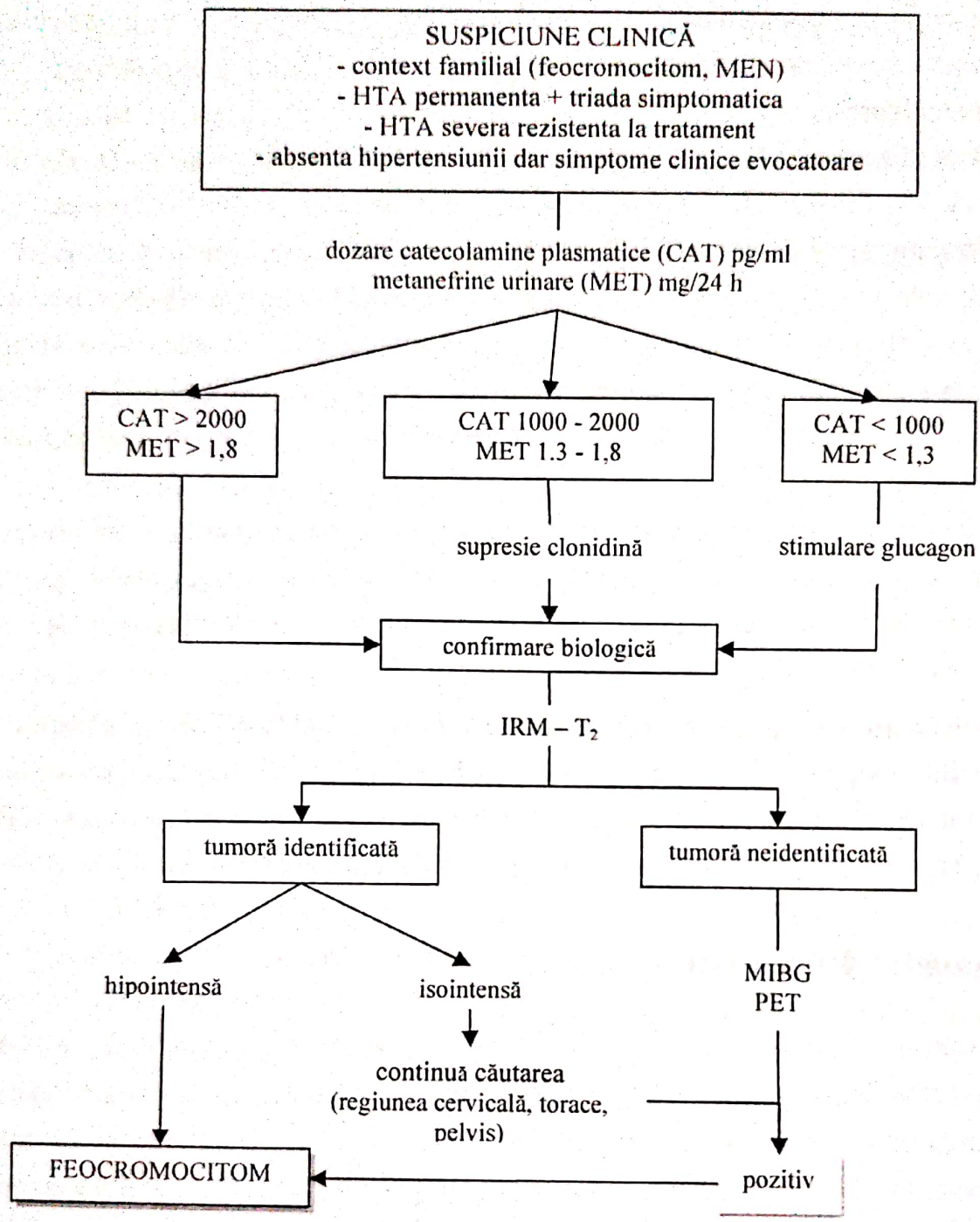
Diagnostic diferențial

Simptomatologia pleiomorfă a feocromocitomului face dificil atât diagnosticul pozitiv cât şi pe cel diferențial. Principalele afecțiuni cu care trebuie făcut diagnosticul diferențial sunt:

- hipertensiunea de orice tip, esențială şi secundară ;
- cefalee vasculară (incluzând migrena) ;
- tirotoxicoza (hormonii tiroidieni cresc receptivitatea la catecolamine; o serie de simptome din tirotoxicoză se suprapun peste cele ale feocromocitomului) ;
- hipoglicemia (caracterizată clinic printr-un sindrom adrenergic) ;
- afecțiuni neuropsihice (în special atacurile de panică) ;
- carcinoid;
- simptomatologia neurovegetativă de menopauză;
- ingestia de agenți simpatomimetici.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 3 – Algoritm de explorare în feocromocitom



Tratament

Extirparea chirurgicală este singurul tratament curativ.

Obiective

– distrugerea sursei de catecolamine (tumoră, metastaze)

– neutralizarea efectelor excesului de catecolamine – tratamentul complicațiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Principii

– prima urgență este criza hipertensivă

– prezența sarcinii sau a complicațiilor modifică schema terapeutică

– excizia tumorii este obligatoriu urmată de control contralateral și abdominal

- excizia feocromocitomului *precede* excizia altor tumori asociate.

Tipuri de medicamente utilizate

Alfa-blocante – bun control al tensiunii arteriale și al paroxismelor

– cresc volumul sangvin

– ameliorează insuficiența cardiacă și angina pectorală (scad postsarcina).

- **fentolamina, fenoxibenzamina** –α-blocante neselective
- **prazosin** – α_1-blocant (avantaje: mai puțin tahicardic; dezavantaje: acțiune relativ scurtă)

Beta-blocante – *se administrează numai după instituirea alfa-blocării* (fără α-blocante în prealabil, pot determina o creștere paradoxală a tensiunii prin blocarea vasodilatației β-mediate).

- **propranolol** – util în tahicardii dezvoltate sub α-blocante, în aritmii induse de catecolamine, în angină și hipersudorație.

Alfa- și beta-blocant

- **labetalol** – efect α-blocant mai puțin eficient, ceea ce ar putea diminua influența asupra tensiunii arteriale.

Inhibitori ai sintezei de catecolamine

- **metirozina** (α-metil-p-tirozina) – utilizată de tirozin-hidroxilază ca precursor, rezultă produși inactivi. Trebuie utilizată în asociere cu α-blocante.

Blocanții canalelor de calciu

- relaxează musculatura netedă arteriolară și scad rezistența vasculară periferică prin inhibarea eliberării intracelulare de calciu mediată de NA și/sau influxul transmembranar de calciu.
- avantaje
  - în doze de 30-90 mg/zi sistemul de transport gastrointestinal al nifedipinei (GITS) normalizează TA la pacienți hipertensivi și previne răspunsul hipertensiv la stimulare
  - nu produc hipotensiune ortostatică

Scanned with OKEN Scanner

- previn spasmul coronarian şi miocardita induse de catecolamine
- în cazuri mai rezistente blocanţii de calciu pot fi asociaţi cu blocanţi specifici ai receptorilor α_1

Tratament adjuvant – *antiaritmice* (β-blocante, lidocaina), *digitalo-diuretic*, *antidiabetic* (insulină sau antidiabetice orale), *refacerea volemiei* (α-blocante, perfuzii lichidiene).

Tratamentul crizei

• ***fentolamină***

– 1-5 mg i.v., repetabil la 30 min (în funcţie de valorile tensiunii), până la 15 mg

– în caz de persistenţă a valorilor crescute, şi numai după administrarea fentolaminei, se poate asocia propranolol 5 mg i.v.

• ***nitroprusiat de sodiu*** (Nipride)

– 1 μg/kg/min i.v. (flacon de microperfuzie, ecranat)

– în caz de supradozaj, se va interveni cu un preparat adrenergic (noratrinal).

Tratamentul chirurgical

Intervenţia chirurgicală este mult mai riscantă decât cea adresată oricărei alte tumori, de dimensiuni similare, nesecretante de catecolamine.

Succesul intervenţiei chirugicale necesită cooperare între chirurg, anestezist şi endocrinolog (internist).

Urmărirea postoperatorie – evaluarea catecolaminelor – la externare, imediat în caz de reapariţie a simptomelor, la 1-3 luni şi apoi anual, dacă pacientul rămâne asimptomatic.

Tratamentul situaţiilor particulare

• ***leziuni inoperabile***

– *tratament farmacologic* – α-blocante; blocante ale sintezei catecolaminelor (metiramina)

– *chimioterapie* – dacarbazina, vincristina, ciclofosfamida, în asociere. Posibil răspuns tumoral sau hormonal, dar fără ameliorarea prognosticului

– *embolizare tumorală*

– *radioterapie externă* – în general ineficace, cu excepţia unor cazuri localizate

– *radioterapie cu* ^{131}*I-MIBG* – doar ¼ dintre pacienţi captează suficient

Scanned with OKEN Scanner

MIBG pentru a fi eficient. Efectul se instalează lent.

- ***asociere cu sarcina***

– la paciente netratate naşterea naturală este fatală atât pentru făt, cât şi pentru mamă. Odată diagnosticul pus, se începe imediat tratamentul cu α-blocante.

– în primele 2 trimestre, după pregătirea pacientei, intervenţia trebuie realizată rapid, cu minimum de manevre de localizare (se preferă RMN). Riscul avortului spontan în timpul intervenţiei este mare. În trimestrul 3 se efectuează laparotomie, care permite realizarea simultană a cezarienei şi a exciziei tumorii.

Prognostic

supravieţuirea postoperatorie

– feocromocitoame benigne – supravieţuirea se apropie de cea a populaţiei normale

– feocromocitoame maligne – supravieţuirea la 5 ani este sub 50%.

evoluţia hipertensiunii

– rezecţia completă a tumorii vindecă hipertensiunea în cca 75% din cazuri

– persistenţa hipertensiunii (25%) se datorează coexistenţei unei hipertensiuni esenţiale sau modificărilor vasculare ireversibile induse de catecolamine. Răspunde la tratamentul antihipertensiv uzual.

De reţinut

- feocromocitomul reprezintă 0,5-2% din hipertensiunile arteriale. Cel mai frecvent este de origine suprarenaliană, unilaterală (90%)
- suspiciunea clinică porneşte de la hipertensiunea arterială (criza hipertensivă este caracteristică dar HTA poate fi şi permanentă) asociată cu cefalee, tahicardie, transpiraţii, la care se adaugă semne de hipermetabolism – slăbire, termofobie, intoleranţă la glucide.
- dozarea metanefrinelor (urinare sau plasmatice) reprezintă testul screening.
- în urgenţă, metoda imagistică preferabilă este IRM, datorită sensibilităţii sale în localizarea tumorilor intra- şi extraadrenale.
- tratamentul în criză este preponderent αblocant şi vasodilatator.
- prezenţa sarcinii sau a complicaţiilor modifică schema terapeutică.
- excizia feocromocitomului *precede* excizia altor tumori asociate.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

Braco EL and Tagle R. Pheocromocytoma: state-of-the-art and future prospects. Endocrine Reviews, 2002, 24(4), 539-553.

Brouwers FM, Eisenhofer G, Lenders J, Pacak K. Energencies caused by pheocromocytoma, neuroblastoma, or ganglioneuroma. Endocrinol Metab Clin N Am, 2006, 35: 699-725.

Dluby RG, Lawrence JE, Williams GE. Endocrine Hypertension. In RP Larsen, HM Kronenberg, S Melmed, KS Polonsky Williams Textbook of Endocrinology. 10th edition. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 2002, 374-422.

Goldfien A. Adrenal medulla. In FS Greenspan, DG Gradner. Basic and clinical endocrinology. 6th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill. San Francisco, 2001, 399-421.

Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. Postgrad. Med. J., 2007, 83:79-86

Kudya YC, Sawka AM, Young Jr WF. The laboratory diagnosis of adrenal pheocormocytoma: the Mayo Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(10):4533-4539.

LendersWM, Pacak K,Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser H, Goldstein D, Eisuhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. JAMA, 2002;287:1427-34.

Lubetzki J, Chanson Ph, Guillausseau PJ. Le livre de l'interne – endocrinologie et maladies metaboliques. Flammarion. Paris, 2000.

Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alì A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2000, 85(2):637-44.

Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med, 2001, 134:315-329.

Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newll-Price J. Endocrine emergencies. Postgrad Med J, 2004, 80:506-515.

Sawka AM, Gafni A, Thabane L, Young WF, Jr. The economic implications of three biochemical screening algorithms for pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89: 2859-2866.

Ungureanu G, Vulpoi C. Hipertensiunea arterială. In G Ungureanu. Terapeutică medicală. Ed II-a. Polirom. Iaşi, 2000, 177-201.

Vulpoi C, Mogoş V, Mogoş S, Leuştean L, Ungureanu MC, Cristea C, Preda C, Ciobanu D. Glandele suprarenale, In E.Zbranca Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine. Ed.IIa. Polirom. Iaşi, 2007, 223-311.

Young WF. Adrenal incidentalomas: "State of the Science" update. In Clinical Endocrininology update. 2002 Sylabus, 328-334.

Scanned with OKEN Scanner

Hipercalcemia

Calciul este un element esenţial pentru viaţă - nu numai pentru metabolismul osos, dar şi pentru funcţia normală a membranei celulare (în special în ceea ce priveşte permeabilitatea, controlând conducerea nervoasă şi contracţia musculară), coagulare, funcţia cardiacă, activitatea enzimatică, eliberarea de hormoni.

Tabel 16. Hormoni implicaţi în reglarea homeostaziei calcice

Hormon	Structură, origine, receptori	Efecte asupra oaselor	Efecte asupra aparatului digestiv	Efecte asupra rinichilor
PTH	84 aa Paratiroide PTH-Rc, osteoblast	Creşte resorbţia osoasă osteoclastică	Efecte indirecte - stimularea hidroxilării 21-OH vit.D în metabolitul activ 1,25 $(OH)_2$ D_3	Stimulează reabsorbţia Ca (tubul contort distal) Creşte excreţia de PO_4 prin inhibiţia Na/P cotransportor Stimulează 1α hidroxilarea 25 OH D_3
Vitamina D	Liposolubilă, precursor colesterolic Sinteză din piele sub acţiunea ultravioletelor Rc intranuclear	Nu are efecte directe	Creşte absorbţia Ca şi PO_4	Nu are efecte directe
Calcitonina	32 aa Celulele parafoliculare (C) Calcitonin-Rc, osteoblast	Diminuează activitatea osteoclastelor şi resorbţia osoasă	Nu are efecte directe	Stimulează excreţia renală de Ca şi PO_4

aa = amino-acizi, PO_4 – fosfaţi, Rc - receptor

Scanned with OKEN Scanner

Hipercalcemia este o afecţiune frecvetă care răspunde la tratament dar care lăsată netratată determină complicaţii importante şi poate deveni letală.

Fiziologie

Calciul este distribuit în întreg organismul, dar cea mai mare cantitate se găseşte în oase (99%). Calciul seric este menţinut între limite stricte înguste, prin mecanisme fine de reglare. Cu unele variaţii în funcţie de laborator, calcemia normală este cuprinsă între 8,5 – 10,5 mg/dl (2,1 – 2,6 mmol/l). În sarcină, din cauza creşterii volumului plasmatic, care determină o relativă diluţie a calciului, valoarea maximă este ceva mai mică,: 2,57 mmol/l în primul trimestru, 2,50 mmol/l în al doilea, 2,59 în trimestrul al treilea.

În plasmă calciul se găseşte sub 3 forme: 50% calciu ionic, singura formă biologic activă, 45% legat de albumina plasmatică şi 5% în complexe anionice – fosfat, citrat, bicarbonat, sulfat. Calciul ionic, care reprezintă 90% din calciul ultrafiltrabil, reprezintă principiul activ, fiind elementul principal al reglării PTH prin legarea de receptorul transmembranar sensibil al calciu (CaSR – calcium-sensing receptor). Proporţia de calciu ionic poate fi influenţată de acidoză (creşte proporţia de calciu ionic prin reducerea legării de proteine) sau alcaloză (scade calciul ionic). În absenţa acestora nivelul de albumină este factorul determinant al proporţiei de calciu legat.

Pentru evaluarea adecvată a hipercalcemiei se preferă utilizarea unei valori corectate în funcţie de nivelul de albumină: pentru fiecare variaţie a albuminei cu 1 g/l calciul măsurat variază în aceeaşi direcţie cu 0,08 mg/dl (0,02 mmol/l) – scade dacă albumina scade, creşte odată cu creşterea albuminei:

Calciu seric corectat = calciul seric + (40 – albumina g/l) x 0,08 mg/dl
(sau 0,02 mmol/l)

De exemplu, la un pacient cu albumina 29 g/l un calciu de 10,4 mg/dl este aparent normal dar conform formulei de corecţie valoarea ajustata a calciului va fi 10,4 + (40-29) x 0,08 = 11, 28 mg/dl, ceea ce este o valoare evident crescută.

Desigur, măsurarea calciului ionic este preferabilă şi face această determinare inutilă.

Reglarea homeostaziei calcice este un proces sensibil, în care rolul primordial îl deţine PTH (parathyroid hormone) (Tab16). Când concentraţia de calciu ionic scade, creşte secreţia de PTH care va stimula reabsorbţia tubulară

Scanned with OKEN Scanner

distală de calciu (în câteva minute) şi activitatea osteoclastelor (în 1-2 ore), cu eliberarea calciului din oase. PTH crescut stimulează 1 alfa-hidroxilaza cu producere de 1,25 dihidroxivitamina D ($1,25(OH)_2$ D_3), forma activă de vitamină D. Vitamina D creşte calciul în lichidul extracelular prin stimularea absorbţiei intestinale de calciu. Calcitonina scade calciul extracelular, acţionând ca un antagonist al parathormonului. Rolul său în reglarea homeostaziei calcice, bine demonstrat la peşti, rămâne încă insuficient elucidat la mamifere. Ca o curiozitate, calcitonina de peşte este mult mai activă la mamifere decât hormonul de origine mamiferă.

Variaţiile minore ale calciului seric sunt sesizate prin intermediul receptorului calcium-sensibil (CaSR – calcium-sensing receptor), esenţial pentru reglarea secreţiei de PTH şi a absorbţiei pasive la nivelul ansei lui Henle. Anomaliile CaSR determină trei afecţinui genetice rare: prin mutaţie inactivatoare determină hiperfuncţie paratiroidiană: hipercalcemia hpocalciurică benignă familială, hiperparatiroidismul sever neonatal (concentraţia de calciu produce ½ din stimularea maximală a PTH) şi prin mutaţie activatoare determină hipocalcemia hipocalciurică cu transmisie autosomal dominantă. (Pollak *et al*, art.cit.)

Tabel 17. Clasificarea hiperecalcemiilor în funcţie de valoarea calciului seric

	mmol/l	mg/dl
Minoră	2,6 - 3	10,5 - 12
Moderată	3 – 3,5	12 - 14
Severă	> 3,5	>14

Definiţie

Hipercalcemia este un diagnostic biologic, care porneşte de la dozarea calcemiei totale. Limita superioară a calciului sanguin este 10,5 mg/dl (2,63 mmol/l) valoare de la care se vorbeşte de hipercalcemie. Hipercalcemia este mai bine reflectată de valoarea calciului ionic, cu valori normale între 1,15-1,35 mmol/l. Se vorbeşte de hipercalcemie atunci când calciu ionic depăşeşte 1,40 mmol/l.

Scanned with OKEN Scanner

În funcţie de valorile calciului seric hipercalcemia poate fi clasificată în minoră, moderată şi severă. (Tab 17).

Formele minore sunt asimptomatice şi sunt deseori diagnosticate accidental, în urma unor determinări sanguine. Calcemia este însă strict controlată, aşa încât chiar variaţii minore, dacă sunt persistente, trebuie investigate.

Fiziopatologie

Mecanisme

Trei mecanisme importante stau la originea hipercalcemiei:

1. Cel mai frecvent mecanism este *intensificarea proceselor osteolitice*. În mod normal există un echilibru între procesele de osteoliză şi cele de osteoformare. În unele condiţii însă osteoliza depăşeşte osteformarea iar capacitatera de excreţie este depăşită şi nu mai poate menţine normal nivelul calciului. Pricipalii factori incriminaţi sunt PTH şi peptidul cu acţiune de tip PTH (PTHrP – PTH-related peptide), dar şi alţi factori pot interveni: alţi hormoni (tiroxina, corticosteroizi), factori de creştere (cum ar fi TGFα şi β - transforming growth factor), citokine precum TNF α şi β (tumor necrosis factor).
2. *Scăderea secreţiei renale de calciu* care poate apare în hipovolemie, tratament cu diuretice tiazidice, tratament cu litiu. Insuficenţa renală dă mai rar decât ne-am aştepta hipercalcemie, datorită deficitului de sinteză de vitamină D şi proteinuriei.
3. *Creşterea absorbţiei intestinale* sub influenţa unui exces de vitamină D, endogenă (producere în exces, cum este cazul sarcoidozei) sau exogenă (supradozare terapeutică) sau a unui aport crescut de calciu (sindromul lapte-alcaline).

Efecte

Deşi hipercalcemia afectează practic întregul organism, efectele sale majore sunt resimţite mai ales la nivelul SNC şi renal.

Efectele la nivelul *sistemului nervos central* sunt urmarea efectului depresor direct al calciului. Hipocalcemia minoră nu determină efecte clinice. Hipercalcemia moderată poate determina astenie pentru ca excesul semnificativ să inducă anxietate, depresie, modificări de personalitate iar la valori foarte

Scanned with OKEN Scanner

ridicate somnolență, comă.

La nivel *renal* clasic se descrie nefrolitiaza. Depunerea medulară de calciu şi inhibiţia aquaporinei 2 determină diabetul insipid nefrogen. Hipercalcemia prelungită determină nefrocalcinoza, contribuind la diminuarea funcției renale.

Alte manifestări induse de hipercalcemie sunt: aritmiile (afectarea conducerii cardiace), hipertensiunea (vasoconstricție şi disfuncție renală), manifestări gastrointestinale cum ar fi anorexie, greață, vărsături. Ulcerul peptic datorat stimulării gastrinei şi pancreatita pot apare în hipercalcemia cronică. În hipercalcemii se pot întâlni depuneri de calciu în țesuturile moi, mai ales dacă şi fosforul este crescut.

Severitatea simptomelor este legată atât de severitatea hipercalcemiei cât şi de rapiditatea cu care aceasta s-a instalat.

Tabelul 18. Cauze de hipercalcemie

Cauză	Mecanism
Exces de parathormon	
Hiperparatiroidism primar [a] - sporadic - familial - asociat cu MEN 1 sau MEN 2a Hiperparatiroidism terțiar [a] - asociat cu insuficienţa renală cronică sau deficit de vitamina D	Adenom (80% cazuri) sau hiperplazie de paratiroide
Hipercalcemia hipocalciurică familială	Reducerea excreției renale de calciu (mutație inactivatoare a CaS-receptor)
Tratament cu litiu	Creşte pragul de stimulare a PTH – necesar de concentrații mai mari de Ca pentru stimularea PTH
Afecțiuni maligne	
Hipercalcemia umorală prin exces de PTHrP [a] - tumori solide, în special plămân, tumori cranio-cervicale, tumori renale	Exces de PTHrP, peptid cu acțiune PTH-like (termenul a înlocuit pe cel de hipercalcemie "paraneoplazică")
Osteoliză locală [a] - mielom multiplu, leucemie, cancer mamar	Osteoliză mediată de citokine
Granulomatoze [b]	
Sarcoidoza Altele - tuberculoza, infecții fungice, berilioza	Activarea vitaminei D - 1α-hidroxilare în granuloame

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 18. Cauze de hipercalcemie (continuare)

Cauză	Mecanism
Endocrinopatii	
Tirotoxicoza [b]	Creşte activitatea osteoclastică
Insuficienţa corticosuprarenaliană	Hemoconcentraţie, insuficienţă renală relativă
Acromegalie	Creşte activitatea osteoclastică Abosrbţie crescută intestinală, reabsorbţie renală de Ca
Feocromocitom	Producere PTHrP*
Indusă de medicamente	
Intoxicaţie cu vitamina A (inclusiv analogi – isoretinoizi utilizaţi în tratamentul acneei)	Acţiune directă asupra osului
Sindromul lapte-alcaline	Ingestie excesivă de lactaţi şi antiacide
Intoxicaţie cu vitamina D	Tratamentul hipoparatiroidismului sau al osteoporozei, asociere cu doze mari de calciu
Diuretice tiazidice [a]	Reducerea excreţiei tubulare de calciu
Teofilina	Scăderea sensibilităţii PTH la Ca ionic*
Altele	
Imobilizare prelungită	Scăderea stimulării formării osoase şi reabsorbţie continuă
Hiperalbuminemie	Creşterea cantităţii de calciu legat
Trombocitemia esenţială	Artefact: pierderea de calciu din plachete

a - cauză frecventă de hipercalcemie; b – afecţiune frecventă. cauză rară de hipercalcemie; * - cauze presupuse

Frecvenţa

Frecvenţa hipercalcemiei a crescut în ultimele decenii, ajungând să reprezinte 1-2/1000 din pacienţii trataţi în cabinetele de medicină generală în SUA. Procentajul mai mare din alte ţări (39/1000 în Scandinavia) a dus la presupunerea că afecţiunea este subdiagnosticată.

Hiperparatiroidismul, rar înainte de 50 ani, ajunge să reprezinte de 25/100 000 în populaţia generală, semnificativ – de 10 ori – mai mare la femei peste 65 ani.

Hipercalcemia este des întâlnită în asociere cu neoplaziile. Nu există o preponderenţă legată de sex.

Prognosticul depinde de etiologia hipercalcemiei, fiind infaust în asociere cu malignitatea, cu o rată de supravieţuire la 1 an de 10-30%.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificare

Cele mai frecvente cauze de hipercalcemie, însumând 80-90% din totalul hipercalcemiilor sunt cele datorate hiperparatiroidismului primar și cele din afecțiunile maligne (Tab.18).

Tabel 19. Simptomatologia clinică în hiperparatiroidism

Osoase	**Neuromusculare**
Dureri osoase	Slăbiciune musculară
Osteoporoză	Diminuarea reflexelor osteotendinoase
Osteomalacie (rar)	
Osteita fibrochistică - resorbție subperiostală, chisturi osoase	**Neuropsihice**
Artrită	Dificultăți de concentrare, tulburări de memorie
	Modificări de personalitate (inclusiv depresie)
Renale	Letargie, fatigabilitate
Nefrolitiază	Sindrom confuzional, comă
Nefrocalcinoză	
Diabet insipid nefrogen	**Cardiovascular**
Deshidratare	Hipertensiune arterială
Insuficiență renală	Calcificări vasculare
	Scurtarea intervalului QT pe ecg, aritmii (rar)
Gastro-intestinale	
Greață, vărsături, constipație	**Cutanate**
Anorexie, scădere ponderală	Prurit (depozitări de calciu)
Ulcer peptic	Calcificare auriculară
Pancreatită	
	Oculare
	Calcificări corneale
	Conjunctivită, keratită

Diagnostic

Diagnostic clinic

Hipercalcemia duce la hiperpolarizarea membranei celulare. Pacienții cu hipercalcemie minoră pot fi asimptomatici. Creşterea calciului seric peste 12 mg/dl duce la apriția manifestzrilor clinice multisistemice.

Clasic, simptomele caracteristice hipercalcemiei (în special ale

Scanned with OKEN Scanner

hiperparatiroidismului) au fost sintetizate în literatura anglo-saxonă prin cei 4 (sau 6) « moans » : « bones » - afectarea osoasă : dureri, osteoporoză, osteita fiborchistică (rar întâlnită astăzi) ; « stones » - afectarea renală : nefrolitiază, nefrocalcinoză, sindrom poliuro-polidipsic; « abdominal moans » - simptomatologia gastro-intestinală : « psychic groans » - simptome neuromusculare : dificultăți de concentrare, confuzie, fatigabilitate, slăbiciune musculară. Importante sunt şi modificările caridovasculare: hipertenisune, scurtaearea QT pe electrocardiogramă. (Tab.19) Ceilalți 2 « ones » se referă la modificările biologice : electrolitice (« iones ») şi hormonale (« hormones ».

Hipercalcemia severă necesită instituirea imediată a tratamentului, ceea ce face necesară diagnosticarea sa promptă. Simptomele cele mai frecvente în hipercalcemia severă sunt :

- sistem nervos central – fatigabilitate, letargie, sindrom confunzional, rareori comă ;
- gastro-intestinal – anorexie, greață, constipație, dureri abdominale ;
- osos – dureri osoase (de obicei în neoplazii cu metastaze osoase) ;
- cardiac – aritmii, în special bradiaritmii care pot fi agravate de digitalice

Hipotensiunea arterială, insuficiența cardiacă, trombozele venoase, pancreatita acută, insuficiența renală acută, calcificările tisulare generalizate sunt semne de prognostic infaust.

Diagnostic paraclinic

Biologic

Hipercalcemia este elementul definitor. Valoarea calcemiei corectate trebuie să fie mai mare de 10,5 mg/l (2,6 mmol/l) la două determinări. Circumstanțe ca hipoalbuminemia, acidoza sau hipovitaminoza D pot masca hipercalcemia. Calciul ionic rămâne însă crescut şi în aceste condiții, ca şi în celelalte hipercalcemii (valoare peste 5,6 mg/dl, respectiv 1,4 mmol/l).

Alți parametri biologici variază în funcție de etiologia hipercalcemiei.

În hiperparatiroidismul primar, hipercalcemia se asociază cu hipercalciurie (în pofida creşterii reabsorbției tubulare, din cauza creşterii fracției în complexe anionice, ultrafiltrabilă, neabsorbabilă). Determinarea calciuriei este utilă în diferențierea hiperparatiroidismului de hipercalcemia hipocalciurică familială. În 50% din cazuri se întâlneşte hipofosforemie cu hiperfosfaturie (PTH creşte clearance-ul fosfaților scăzând reabsorbția tubulară). Uneori se poate asocia o acidoză hipercloremică. PTH este inadecvat față de valoarea calcemiei, crescut

Scanned with OKEN Scanner

sau la limita superioară a normalului.

Valoarea scăzută a PTH trebuie să orienteze către o altă etiologie – neoplazică (PTHrP sau liză osoasă), maladie granulomatoasă etc. (Fig.4)

Imagistică

Hiperparatiroidismul primar rămâne un diagnostic biologic. Vizualizarea paratiroidelor este utilă în preoperator mai ales atunci când se doreşte o intervenţie « a minima ». Metodele diagnostice sunt multiple, de la echografia cervicală la imagistica prin tomografie computerizată sau rezonanţă magnetică şi până la scintigrafia cu TcMIBI sau selenium-metionină. Aceste explorări, din ce în ce mai sofisticate, nu au încă gradul de precizie al explorării chirurgicale (> 95%).

Tratament

Obiective
1. Corectarea hipercalcemiei severe
2. Stabilirea şi tratarea cauzei hipercalcemiei

1. Corectarea hipercalcemiei severe

Tratamentul hipercalcemiei severe (peste 14 mg/dl sau 3,5 mmol/l) sau al hipercalcemiei moderate asociate cu simptomatologie (calcemie peste 12 mg/dl, respectiv 3 mmol/l) reprezintă o urgenţă medicală.

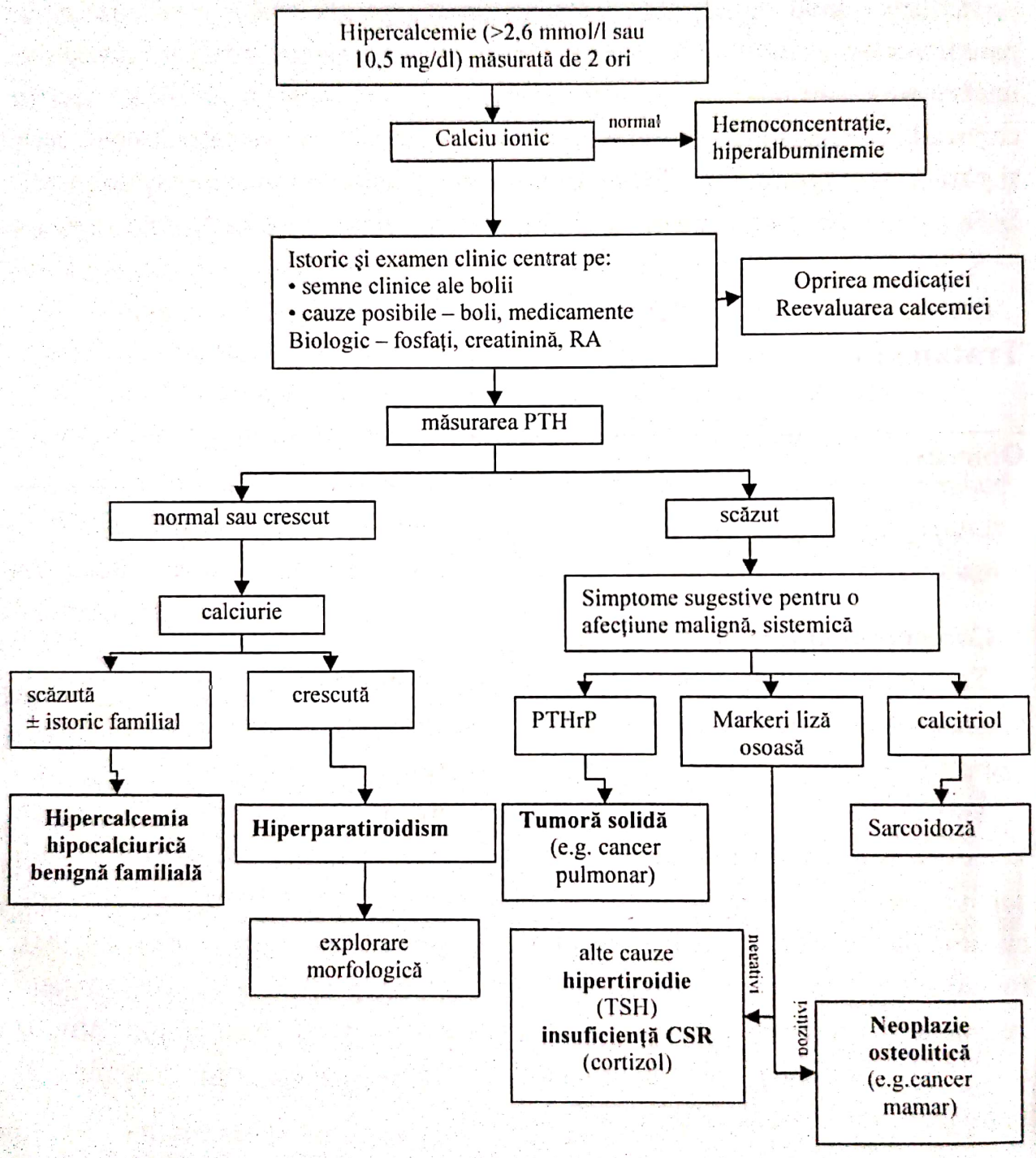
Tratamentul se bazează pe rehidratare, urmată, numai după ce umplerea vasculară a fost realizată, de un diuretic de ansă pentru a scădea şi mai mult calciul seric. În linia a doua se află agenţii atiresorbtivi: bisfosfonaţii, calcitonina, nitratul de galiu, plicamicina (vechea denumire – mitramicina), fosfaţii, eficenţa dar şi toxicitatea lor variind semnificativ. Bisfosfonaţii normalizează frecvent calcemia, dar efectul maxim apare după aproximativ 48 ore. Glucocorticoizii pot fi eficienţi în hipercalcemia prin vitamina D (iatrogenă, sarcoidoză) ca şi în unele neoplazii.

O nouă clasă terapeutică, calcimimeticele, pare a-şi găsi locul deocamdată în hipercalcemia determinată de excesul de PTH. Calcimimeticele cresc sensibilitatea CaSR la calciul extracelular, ducând în felul acesta la scăderea secreţiei de PTH. Până în prezent eficienţa sa a fost dovedită de studii

Scanned with OKEN Scanner

randomizate pe un număr relativ mic de pacienți atât în hiperparatiroidismul primar (alternativă la chirurgie ?) cât și în cancerul inoperabil de paratiroide. De câțiva ani a fost introdus în nomenclator și în țări din Europa. (tab.20)

Figura 4. Algoritm de diagnostic în hipercalcemii



La cazurile de hipercalcemie severă rezistente la tratament se poate efectua hemodializă cu dializat cu calciu scăzut (sau nul), mai eficientă decât dializa

Scanned with OKEN Scanner

peritoneală.

2. Stabilirea etiologiei se face pornind de la dozarea parathormonului, urmând un raționament de tipul celui din figura 1.

Odată stabilită etiologia, tratamentul va fi adecvat acesteia :

În hiperparatiroidismul primar, cel puțin deocamdată, chirurgia rămâne terpaia de elecție. Chirurgia clasică (anestezie generală, incizie cervicală transversală care permite vizualizare bilaterală), practicată de un chirurg experimentat, permite vindecarea în 95-99% din cazuri. Intervenția este în același timp și exploratorie, permițând căutarea celor 4 paratiroide și identificarea eventualelor paratiroide ectopice, morbiditatea și mortalitatea postoperatorie sunt practic nule.

Chirurgia non-invazivă necesită o localizare prealabilă. Are avantajul unei intervenții a minima, cu anestezie locală. Tehnicile moderne permit vizualizarea și explorarea zonei. Dacă însă localizarea preoperatorie a identificat mai multe leziuni sau intervenția se face pe o guşă nodulară sau după intervenție tiroidiană, chirurgia clasică rămâne de elecție.

În hipercalcemiile din neoplazii, identificarea tumorii va fi urmată de tratamentul specific al acesteia (rezecție, radio-, chimioterapie). Tratamenul specific al hipercalcemiei al sarcoidozei și al unelor hemopatii include glucocorticoizii. Dacă a fost identificat un medicament responsabil de hipercalcemiei, întreruperea acestuia va corecta hipercalcemia.

Măsuri adjuvante :

- mobilizarea precoce a pacienților
- evitarea restricței sodate, a diureticelor, a altor cauze care pot detrermina scădere volumică și deshidratare
- supraveghere periodică și intervenție promptă atunci când cauza nu a putut fi tratată

Prognostic

- prognosticul pacienților cu neoplazii este sever atunci când se instalează hipercalcemia (rata de supraviețuire la un an sub 30%)
- în bolile tratabile prognosticul este bun dacă tratamentul a fost efectuat prompt

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 20. Tratamentul medicamentos al hipercalcemiei

Agent	Doză	Mecanism	Observații
Soluție salină	2-4 l/zi clorură de sodiu 9%0 iv, 1-5 zile	Creşte filtrarea şi excreția de calciu	Poate agrava insuficiența cardiacă Scade calciul cu 1-3 mg/dl (0,25-0,75 mmol/l)
Furosemid	10 – 20 mg iv	Diminuează reabsorbția tubulară a calciului	Numai după rehidratare Poate accentua deshidratarea dacă hidratarea nu a fost eficient făcută
Bisfosfonați ***Pamidronat*** ***Etindronat*** ***Zolendronat***	 60-90 mg i.v. în 4 h 7,5 mg/kgc în 4 h 4 mg i.v. în 15 min	Inhibă activitatea osteoclastelor şi resorbția osoasă	Nefrotoxici Efect maxim în 48-72 ore Indicați în hieprcalcemia malignă ; în hiperparatiroidism pot determina rebound al hipercalcemiei
Calcitonină ***de somon*** ***umană***	 4 Ui/kg sc 0,5 mg sc	Inhibă resorbția osoasă, stimulează excreția calciului	Acțiune rapidă, scade calciul cu > 2 mg/dl (0,5 mmol/l) Efect analgezic Rebound al hipercalcemiei Gretață, vărsături, flushing, crampe
Plicamicină	15-25 mg/kgc i.v. în 4-6 h 5 z	Efect citotoxic asupra osteoclastelor	Toxicitate renală, măduvă osoasă, hepatică
Nitrat de galiu	200 mg/m2 iv în 4-6 ore 1-5 z	Inhibă acțiunea osteoclastelor	Toxicitate renală, măduvă osoasă
Glucocorticoizi	200-300 mg iv 3-5 z	Inhibă conversia vit. D în calcitriol	Indicați în sarcoidoză, hemopatii (mielom, limfom) Supresie imună. miopatie
Calcimimetice ***Cinacalcet***	30-50 mg p.o.	Cresc sensibilitatea CaSR la calciul extracelular, scăzând secreția de PTH	Eficiență în 2/3 pacienți cu cancer paratiroidian Greață, vărsături, cefalee

Scanned with OKEN Scanner

De reținut

- hipercalcemia este o disfuncţie metabolică frecventă (1-2/1000 consultații în medicina generală)
- diagnosticul porneşte de la confirmarea hipercalcemiei corectate (2 valori)
- în prezent hipercalcemia asimptomatică este mai frecventă
- cele mai frecvente cauze sunt hiperparatiroidismul şi afecțiunile maligne (peste 80% din cazuri)
- pacienții cu calciu > 14 mg/dl (3,5 mmoil/l) sau pacienți simptomatici cu calcemia > 12 mg/dl (3 mmol/l) trebuie imediat şi intensiv tratați
- tratamentul hipercalcemiei severe începe întotdeauna cu rehidratarea. După hidratare corectă, un diuretic de ansă poate contribui la scăderea calciului
- medicația antiresorbtivă (bisfosfonați iv, calcitonina, nitrat de galiu, plicamicina) reprezintă alternativa imediată de tratament
- în anumite etiologii ale hipercalcemiei (sarcoidoză, hemopatii) glcucorticoizii reprezintă un tratament de elecție
- noi agenți terapeutici – calcimimetice – reduc eficient hipercalcemia prin scăderea secreției de PTH şi promit să modifice strategia terapeutică
- prognosticul hipercalcemiei depinde de afecțiunea de bază, fiind în general favorabil

Bibliografie selectivă

Bacchus H. Metabolic and endocrine emergencies. Recognition and management. 2nd ed. University Park Press. Baltimore, 1984.

Bai M, Quinn S, Trivedi S, Kifor O, Pearce SH, Pollak MR, Krapcho K, Hebert SC, Brown EM. Expression and characterization of inactivating and activating mutations in the human Ca2+o-sensing receptor. J Biol Chem. 1996 271(32):19537-19545.

Bilezikian JP: Clinical review 51: Management of hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77(6): 1445-1449.

Bilezikian JP: Management of acute hypercalcemia. N Engl J Med, 1992, 326(18): 1196-1203.

Brănişteanu D, Găleşanu C, Zbranca E. Metabolismul osos. In E.Zbranca Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine. ed.IIa. Polirom. Iaşi, 2007, 199-203.

Bunghurst F.R., Demay M.B., Kroneneberg H.M. Hormones and disorders of mineral metabolism. In RP Larsen, HM Kronenberg, S Melmed, KS Polonsky. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 2002, 1303-1371.

Scanned with OKEN Scanner

Carmelet G, Van Cromphaut S, Daci E, Maes C, Boullion R. Disorders of calcium homeostasis.In P Ferrari. Electrolyte and fluid homeostasis. Best Practice & Reseasrch Clin Endocrinol Metab, 2000, 17(4), 529-546.

Carroll M, Schade DA. Practical Approach to Hypercalcemia. Am fam physician, 2003, 67(1), 1969-1966.

Conte-Devolx B. Hypercalcémie. In Ph Chanson, J Young. Traité d'endocrinologie. Flammarion Medecine-Sciences. Paris, 2007, 517-522.

Davies M, Fraser WD, Hosking DJ. The management of primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol, 2002, 57:145–155.

Găleşanu C, Brănişteanu D, E. Paratiroidele şi hormonii calcitropi. In E.Zbranca Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine. ed.IIa. Polirom. Iaşi, 2007, 173-198.

Holt EH, Inzucchi SE. Diseases of calcium metabolism and metabolic bone disease: hypocalcemia. Arch Surg, 2003, 138:632-636.

Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia, Quarterly J Med, 1981,. 200: 473-481.

Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review. Rare causes of hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(11):6316–6322.

Kearney T, Dang C, Diabetic and endocrine emergencies, Postgrad. Med. J., 2007;83;79-86.

Pollak MR, Chou Y-H W, Marx SJ, Steinmann B, Cole DE, Brandi ML, Papapoulos SE, Menko FH, Hendy GN, Brown EM, Seidman CE, Seidman JG. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. effects of mutant gene dosage on phenotype, J Clin Invest, 1994, 93:1108-1112.

Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newll-Price J. Endocrine emergencies. Postgrad Med J, 2004, 80:506-515.

Shoback D., Marcus R., Bikle D., Strewler G. Mineral metabolism and metabolic bone disease. In FS Greenspan, DG Gradner. Basic and clinical endocrinology. 6th edition, (eds), Lange Medical Books/McGraw-Hill, San Francisco, 2001, 273-333.

Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, Mccary LC, Guo MD, Peacock MO. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(12):5644–5649.

Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, Schwanauer LE, Olson KA, Klassen P, Bilezikian JP. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(10):3803–3808.

Stewart AF: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005, 352(4):373-9.

Valenta LJ, Afrasiabi MA, Ascher MS. Hanbdbook of endocrine & metabolic emergencies. Medical examination publishing. New York, 1981.

Scanned with OKEN Scanner

Hipocalcemia

Reglarea calciului este esențială pentru funcția celulară normală, stabilitatea membranară, transmisia intracelulară, transmiterea nervoasă, structura osoasă, coagularea. Nivelul extracelular al calciului este menținut în limite strânse printr-un mecanism reglator ai cărui principali factori sunt 3 hormoni PTH (patharoid hormone), calcitonina şi vitamina D. Homeostazia calciului a fost prezentată în capitolul "Hipercalcemia".

Definiție

Definiția hipocalcemiei este, ca şi în cazul hipercalcemiei, una biologică: valoarea calciului mai mică de 8,4 mg/dl (2,10 mmol/l).

Ca şi la hipercalcemii, trebuie ținut cont de anumite circumstanțe care pot influența dozarea calciului, în special hipoproteinemia. Din această cauză, valoarea calciului trebuie întotdeauna confruntată cu cea a albuminei. Dozarea calciului ionic aduce în aceste condiții date suplimentare, hipocalcemia fiind confirmată dacă acesta este sub 4,7 mg/dl (1,17 mmol/l).

Frecvență

Literatura nu specifică date epidemiologice privind hipocalcemia, dar frecvența sa pare a fi cel puțin la fel de mare ca a hipercalcemiei (Guise & Mundy, 1995). In secțiile de terapie intensivă frecvența hipocalcemiei este estimată la aproximativ 20%. Cca 2% din pacienții tiroidectomizați rămân cu hipocalcemie permanentă.

Repartiția pe sexe este egală. Diagnosticul etiologic variază în funcție de vârsta pacientului şi de comorbidități.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie

Hipocalcemia apre în special prin aport scăzut (absorbție intestinală diminuată) sau eliminare excesivă. Mecanismele de protecție împotriva hipocalcemiei par a fi mai eficiente decât cele împotriva hipercalcemiei:

1. Hipocalcemia stimulează PTH care determină creşterea calciului prin stimularea osteoclastelor şi reducerea excreției tubulare.
2. La nivel renal scade calciul filtrat, astfel încât cantitatea de calciu excretată scade.
3. La nivel intestinal, mediată de 1,25-(OH)2D - creşte absorbția fracționată a calciului din dietă.

Hipocalcemia este cel mai frecvent datorată unui deficit de vitamină D sau unui hipoparatiroidism.

Tabel 21. Principalele cauze ale hipocalcemiei

Cauza	Mecanism
Boli legate de paratiroide sau/şi PTH	
Postchirurgicală	Absența paratiroidelor
Congenitală Sd. Di George Poliimunopatie endocrină tip1 Hipoparatiroidii familiale izolate	 Agenezie paratiroide - disembriogeneză branhială Distrucția țesutului paratiroidian funcțional Maturație anormală a PTH, defect de embriogeneză paratiroide
Boli infiltrative Hemocromatoză, amiloidoză, metastaze, boala Wilson	Infiltrarea țesutului funcțional paratiroidian
Iradiere	Distrucția țesutului funcțional paratiroidian
Hipomagneziemie	Secreție inadecvată de PTH Rezistență periferică organe țintă
Alacaloză respiratorie	Secreție inadecvată de PTH (hiperfosfatemie, scăderea calciului ionic şi a reasorbției tubulare a Ca, cu nivele inadecvate de PTH)
Hipocalcemie hipercalciurică familială	Mutație activatrice a CaSR (scade pragul de stimulare a PTH)
Pseudohipoparatiroidism tip I şi tip II	Rezistență periferică la PTH (deficit componente receptor PTH: proteina G, sistem de transcripție AND-dependent)

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 21. Principalele cauze ale hipocalcemiei (continuare)

Cauza	Mecanism
Boli legate de vitamina D	
Deficit de vitamină D	
Carență nutrițională	Deficit de aport
Malabsorbție	Deficit de absorbție
Terapie anticonvulsivantă	Inhibarea hidroxilărilor – deficit de compuşi activi ai vit.D
Afecțiuni hepatice	25 hidroxilare defectuoasă, hipoproteinemie
Insufciență renală	1αhidroxilare defectuoasă, hipoproteniemie, deficit de reabsorbție de Ca
Rahitism vit. D dependent	
Tip I	1α hidroxilare defectuoasă
Tip II	Rezistență periferică (organe țintă)
Alte cauze	
Hiperfosforemia acută	Precipitarea sărurilor de calciu în țesuturile moi. Frecvent
Rabdomioliză, liză tumorală	se asociază cu insuficiență renală acută
Medicamentoasă	
Anticonvulsivante,	Inhibarea formării compuşilor activi ai vit.D
Ketoconazol	Legarea calciului în complexe – citrat de calciu
Transfuzii cu sânge citrat	Inhibă reabsorbția osoasă
Bisfosfonați, calcitonina	Chelarea calciului ionic
Antiacide, EDTA	Aport excesiv de fosfați
Laxative	
Metastaze osoase osteoblastice	Creşterea fluxului de calciu către leziunile osteoblastice
prostată, sân	
"hungry bone syndrome"	Remineralizare osoasă după rezecție paratiroidiană (hiperparatiroidie secundară şi terțiară)
Hipocalcemie neonatală	Funcțională - prematuritate, mame diabetice, mame cu hiperparatiroidie (probabil inhibare paratiroide făt)
Infecție cu HIV	Deficit de vitamina D, hipomagneziemie, răspuns inadecvat al PTH, medicamentoasă
Boli severe	
Pancreatita	Formarea complexe de calciu – oleatul are o mare afinitate, exces de calcitonină
Şoc septic, şoc toxic	Mecanism neelucidat – hipercalcitoninemie? mediatori - TNFα, IL_1?

Cea mai frecventă cauză de hipoparatirodism este cea postoperatorie – chirurgie paratiroidiană sau tiroidiană. Hipoparatiroidismul după tiroidectomie

Scanned with OKEN Scanner

este de cele mai multe ori tranzitor, rezultat al leziunilor vasculare din timpul intervenției, funcția normală revenind după câteva săptămâni. Pentru ca hipoparatiroidia posttiroidectomie să fie permanentă ar trebui ca toate cele 4 paratiroide să fi fost extirpate. Pacienții care au fost operați pentru hiperparatiroidism primar sever, cu resorbție osoasă importantă, pot să prezinte hipocalcemie postoperatorie – "sindromul osului flămând" (hungry bone syndrome). Acest sindrom poate fi diferențiat de hipoparatiroidism prin determinarea fosforului: scăzut în "hungry bone syndrome", crescut în hipoparatiroidism.

Hipoparatiroidia primară poate fi autoimună, în cadrul poliimunopatiei endocrine tip 1, care în mod tipic include boala Addison, hipoparatiroidie, candidoză mucoasă și hipogonadism.

Hipoparatiroidismul funcțional se întâlnește mai ales în hipomagneziemii (secundare unei carențe prelungite, eliminării crescute gastro-intestinale sau renale, alcoolismului), magneziul fiind necesar pentru secreția și acțiunea PTH.

Deficitul de vitamină D poate fi datorat malabsorbției, carenței alimentare sau lipsei de expunere la soare. La copii determină rahitismul iar la adulți osteomalacia. Persoanele vârstnice au un risc crescut, lipsei de mobilizare și de expunere la soare adaugându-i-se și aportul alimentar scăzut în vitamină D ca și în produse ce conțin calciu.

Alte cauze includ pancreatita acută (crearea de complexe de calciu cu acizii grași eliberați prin acțiunea lipazei), în care existența hipocalcemiei este un factor de prognostic sever; boli renale cu eliminare crescută de calciu (insuficiența renală, sindromul nefrotic); metastazele osoase osteoblastice (prostată, sân); infecția cu HIV (cauze complexe: hipomagneziemie, deficit de vitamina D, răspuns inadecvat al PTH, tratament cu antimicotice și antiretrovirale); transfuziile cu sânge citrat (formare de complexe: citrat de calciu), medicamentoase (anticonvulsivante, bisfosfonați, calcitonină). (Tab 21)

Diagnostic

Diagnostic clinic

Simptomatologia este variabilă, depinzând de severitatea hipocalcemiei, de rapiditatea instalării dar și de vârstă și de cauza deficitului de calciu. Domină fenomenele de hiperexcitabilitate neuro-musculară. Hipocalcemia severă este o

Scanned with OKEN Scanner

urgență putând amenința prognosticul vital prin loaringospasm sau afectare cardiacă.

Semnele de hiperexcitabilitate neuro-musculară sunt frecvente și variabile:

- *parestezii distale*, spontane sau provocate de alcaloză (hiperventilație)
- *tetania latentă* poate fi pusă în evidență prin unele manevre:
  - semnul Chvostek - contracție reflexă a comisurii bucale provocate prin percutare la jumătatea distanței dintre lobul urechii și comisura bucală (ramura inferioară a nervului facial, sub apofiza zigomatică) la un subiect cu gura întredeschisă. Semn nespecific, prezent la până la 20% din persoanele normale
  - manevra Trousseau – ischemie locală prin compresiune cu manșonul tensiometrului umflat la o presiune cu 20 mmHg peste TA sistolică a subiectului, ținută timp de 2 minute. Consecința este "mâna de mamoș": contractura degetelor și a mâinii, cu degetele în extensie unite prin extremități
- *criza de tetanie*, prezentă la 90% cazuri în hipocalcemia acută. Contractura este inițial localizată
  - "mână de mamoș", cu flexie a pumnului și chiar a cotului
  - "spasm carpo-pedal", cu picior extensie în varus equin a piciorului
  - contractură peribucală cu buze în "bot de știucă"

Contractura se poate generaliza antrenând spasme gastro-untestinale, bronhospasm, laringospasm cu stridor, spasm diafragmatic. Durata e de 2-3 minute, fără pierdere a conștienței

Alte manifestări

Neuro-psihice

- manifestări psihice variate: insomnie, agitație, sindrom depresiv
- calcificarea nucleilor bazalu (sindromul Fahr) poate determina semne extrapiramidale
- crize focale sau crize comițiale de tip "grand mal" la scăderea bruscă a calcemiei, particulare prin rezistența la tratament anti-epileptic și amendare odată cu normalizarea calcemiei
- semne de hipertensiune intracraniană (rar)

Cardiace

- alungirea intervalului QT, modificări ale segmentelor QRS și ST care pot duce la confuzia cu un infarct miocardic

Scanned with OKEN Scanner

- rareori insuficienţă cardiacă refractară, corectată de normalizarea calcemiei, aritmii ventriculare

Osoase

- demineralizare a scheletului antrenând, în timp, osteopenie, fracturi, tasări vertebrale
- la copii, deficitul cronic de vitamină D antrenează anomalii de dezvoltare osoasă (rahitism)
- la adulţi, acelaşi deficit determină defecte de mineralizare ale osului nou (osteomalacie)

Oftalmologice

- cataractă subcapsulară, corelată cu durata şi nivelul hipocalcemiei (prezentă la 30% pacienţi după 4 ani de hipocalcemie)

Altele

- calcificări de ţesuturi moi
- prurit cronic
- modificări ale fanerelor – unghii striate, casante, alopecie difuză
- la copii, hipoplazie şi alterare a smalţului dentar

Diagnostic paraclinic

Spre deosebire de hipercalcemie, diagnosticul diferenţial al hipocalcemiei este mai restrâns.

Hipocalcemia este definită prin valori ale calciului sub 8,4 mg/dl / 2,10 mmol/l. Valori fals normale pot apare în hemoliză, valori fals scăzute pot fi întâlnite sub heparină,în hiperbilirubinemie.

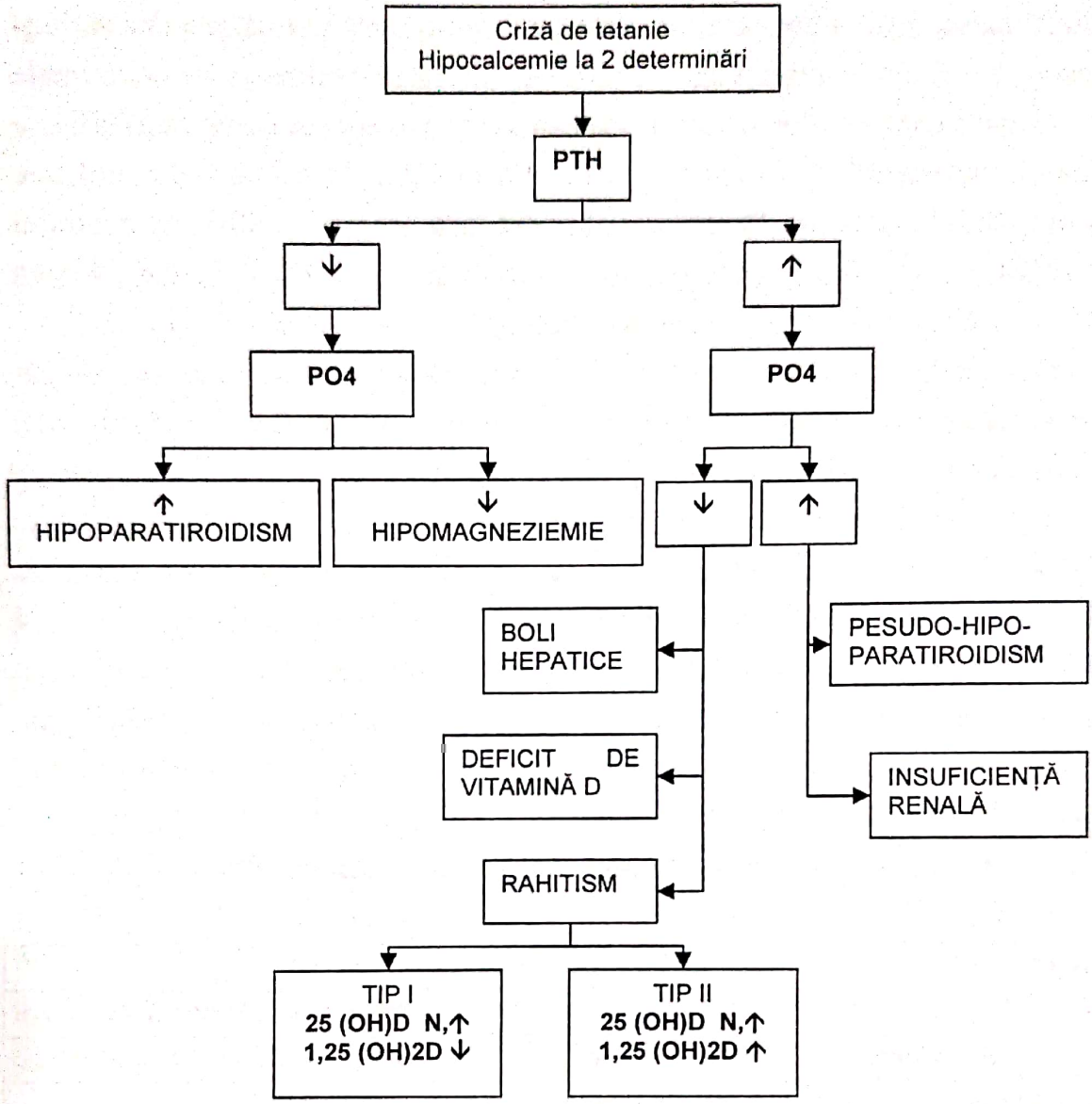
Nivelul PTH trebuie determinat repede, valoarea sa scăzută confrimând un hipoparatiroidism. PTH este crescut în celelalte circumstanţe: pseudohipoparatiroidism, deficit de vitamină D, insuficienţa renală, malabsorbţie etc.

Determinarea fosfaţilor, a magneziului şi a altor electroliţi este de asemenea necesară. Concentraţia serică de fosfaţi este un bun element de orientare a diagnosticului:pacienţii cu concentraţii normale sau scăzute ale fosfaţilor au frecvent hipovitaminoză D sau hipomagneziemie, în vreme ce pacienţii cu valori crescute au hipoparatiroidism sau insuficienţă renală. (Fig 5)

Nivelul crescut al creatininei poate indica o disfuncţie renală. Testele funcţionale hepatice, albuminemia, testele de coagulare sunt necesare pentru valuarea funcţiei hepatice şi a hipoalbuminemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 5. Diagnosticul principalelor forme de hipocalcemie



Tratament

Tratamentul hipocalcemei acute este o urgență. Se administrează calciu intravenos lent, aproximativ 100 mg calciu elementar (de exemplu, 10 ml calciu gluconic 10%). Dacă fenomenele nu se ameliorează, se poate administra în perfuzie timp de mai multe ore, într-un rimt de 100 mg/oră, manevră repetabilă câteva zile – până la dispariția semnelor manifeste de tetanie. Supravegherea calcemiei este necesară.

Dacă deficitul de calciu se asociază cu hipomagneziemie, se începe cu

Scanned with OKEN Scanner

magneziu injectabil, 100 mEq/24 ore şi se trece cât de repede posibil al administrare per os (aproape tot magneziul parenteral este excretat în urină).

Tratamentul hipocalcemiei cronice se face de regulă cu preparate de calciu şi vitamină D. Trebuie ţinut cont de etiologia hipocalcemiei şi de afecţiunile asociate atât în alegerea preparatului de calciu cât şi a tipului de vitamină D.

Astfel, carbonatul de calciu este unul din preparatele cel mai des utilizate datoriă preţului său redus. Pentru a fi absorbit însă necesită acidifierea mediului – de aceea se recomandă divizarea dozei în maxim 1 g pe priză şi administrarea cu produse acidifiante (vitamina C, lămâie).

Atunci când se recomandă tratament cu preparate de calciu trebuie ţinut cont de faptul că acestea reprezintă complexe de calciu, conţinutull mineral fiind mai mic decât gramajul comprimatelor. (Tab 22)

Tipul de vitamină D trebuie ales în funcţie de etiologia hipocalcemiei. Astfel, în hipoparatiroidii, rezistenţă la PTH, insuficienţă renală, trebuie aleşi metaboliţi care nu necesită 1α-hidroxilare: alfacalcidiol (1α (OH)D_3) – 1-3 μg/zi, calcitriol (1α,25 (OH)$_2D_3$ – 0,25-1 μg/zi, sau dihidrotachisterol 0,2-1 mg/zi.

Tabel 22. Conţinutul mineral al unor preparate de calciu

Preparat	Conţinut mineral	
	Preparat oral	Preparat paranteral (mg/ml)
Carbonat de calciu	400 mg/g	-
Citrat de calciu	210 mg/g	-
Lactat de calciu	130 mg/g	-
Gluconat de calciu	93 mg/g	Soluţie 10% - 93 mg/10 ml
Clorură de calciu	273 mg/g	Soluţie 10% - 273 mg/10 ml

Dacă deficitul este nutriţional sau datorat pierderilor crescute, se preferă vitamina D2 (ergocalciferol) sau D3 (colecalciferol). Dezavantajul e că efectul se instalează mai târziu (zile - săptămâni) şi eliminarea este lentă, riscând acumularea. Doza uzuală e de 50000 U/zi câteva săptămâni, apoi săptămânal sau bilunar până la corectarea deficitului. În caz de rezistenţă la vitamina D dozele mari trebuie menţinute de 2-3 ori pe săptămână.

Scanned with OKEN Scanner

Supravegherea este clinică (ameliorarea simptomelro) şi biologică (în special calciuria).

Trebuie subliniat că scopul tratamentului pacienţilor cu hipoparatiroidism nu este de a normaliza calciul ci de a remite simptomatologia. Riscul, în cazul normalizării calcemiei, este de a creşte calciuria (PTH ineficient) cu posibilitatea apariţiei nefrolitiazei sau nefrocalcinozei.

De reţinut

- Hipocalcemia acută este o urgenţă: spasmele laringiene şi diafragmatie, afectarea neruologică sau cardio-vasculară pot ameninţa prognosticul vital.
- Cele mai frecvente cauze de hipocalcemie sunt deficitul de vitamină D şi hipoparatiroidismul.
- Orientarea etiologică poate fi făcută în funcţie de vârstă (funcţională la nou-născuţi, congenitală la copii, carenţială la vârstnici), asocierea altor afecţiuni (endocrinopatii în cazul etiologiei autoimune, afecţiuni severe care determină hipocalcemia), durata hipocalcemiei (pacienţii cu stare generală relativ bună şi hipocalcemie de lungă durată au cel mai frecvent hipoparatiroidism).
- Orientativă pentru diagnostic este, în afară de dozarea de PTH, şi determinarea fosfaţilor plasmatici (crescuţi în hipoparatiroidism, insuficienţă renală, scăzuţi în hipomagneziemie, deficit de vitamină D).
- Tratamentul hipocalcemiei acute este o urgenţă şi rezidă în administrarea de calciu intravenos. Administrarea de magneziu este necesară atunci când se asociază şi hipomagneziemie. Tratamentul de lungă durată presupune asocierea de preparate de calciu cu vitamină D.

Bibliografie selectivă

Bacchus H. Metabolic and endocrine emergencies. Recognition and management. 2nd ed. University Park Press. Baltimore, 1984.

Bai M, Quinn S, Trivedi S, Kifor O, Pearce SH, Pollak MR, Krapcho K, Hebert SC, Brown EM. Expression and characterization of inactivating and activating mutations in the human Ca2+o-sensing receptor. J Biol Chem. 1996 271(32):19537195-45.

Brănişteanu D, Găleşanu C, Zbranca E. Metabolismul osos. In E.Zbranca Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine. ed.IIa. Polirom. Iaşi, 2007, 199-203,

Bunghurst F.R., Demay M.B., Kroneneberg H.M. Hormones and disorders of mineral metabolism. In RP Larsen, HM Kronenberg, S Melmed, KS Polonsky. Williams Textbook of Endocrinology.

Scanned with OKEN Scanner

10th ed. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 2002, 1303-1371.

Carmelet G, Van Cromphaut S, Daci E, Maes C, Boullion R. Disorders of calcium homeostasis.In P Ferrari. Electrolyte and fluid homeostasis. Best Practice & Reseasrch Clin Endocrinol Metab, 2000, 17(4), 529-546.

Conte-Devolx B. Hypercalcémie. In Ph Chanson, J Young. Traité d'endocrinologie. Flammarion Medecine-Sciences. Paris, 2007, 517-522.

Găleşanu C, Brănişteanu D, E. Paratiroidele şi hormonii calcitropi. In E.Zbranca Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine. ed.IIa. Polirom. Iaşi, 2007, 173-198.

Guise TA, Mundy GR. Clinical review 69: Evaluation of hypocalcemia in children and adults. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(5):1473-1478.

Holt EH, Inzucchi SE. Diseases of calcium metabolism and metabolic bone disease: hypocalcemia. Arch Surg, 2003, 138:632-636.

Kearney T, Dang C, Diabetic and endocrine emergencies, Postgrad. Med. J., 2007;83;79-86.

Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newll-Price J. Endocrine emergencies. Postgrad Med J, 2004, 80:506-515.

Shoback D., Marcus R., Bikle D., Strewler G. Mineral metabolism and metabolic bone disease. In FS Greenspan, DG Gradner. Basic and clinical endocrinology. 6th edition, (eds), Lange Medical Books/McGraw-Hill, San Francisco, 2001, 273-333.

Valenta LJ, Afrasiabi MA, Ascher MS. Hanbdbook of endocrine & metabolic emergencies. Medical examination publishing. New York, 1981.

Landman JO, Scnwetzer DH, Frolich M, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Recovery of serum calcium concentrations following acute hypocalcemia in patients with osteoporosis on long-term oral therapy with the bisphosphonate pamidronate. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(2):524-528.

Reber PM, Heath H. Hypocalcemic emergencies. Med Clin North Am, 1995, 79(1):93-106.

Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. Endocrinol Metab Clin North Am 1993, 22(2):363-75.

Scanned with OKEN Scanner

Hiponatremia

Menţinerea homeostaziei apei şi a electroliţilor este vitală pentru funcţionarea a practic tuturor proceselor fiziologice ale organismului. Apa reprezintă cca ½ din greutatea corporală a adultului, şi este distribuită între lichidul intracelular (2/3) şi cel extracelular - LEC (1/3). Semnele clinice ale alterării LEC sunt mai puţin legate de perturbarea pură a apei corporale cât de modificările de osmolalitate. Cum osmolalitatea este determinată în primul rând de concentraţia de sodiu, situat în proporţie mai mare în mediul extracelular (Na şi anionii cu care se combină, în principal clor şi bicarbonat, reprezintă 86% din osmolalitatea extracelulară), hiperhidratarea (hipoosmolalitatea) se asociază cu hiponatriemie, iar deshidratarea (hiperosmolalitatea) cu hipernatremie.

Lichidul extracelular şi cel intracelular conţin substanţe diferite, dar concentraţia în cele două sectoare rămâne egală, eventualele diferenţe de concentraţii fiind doar tranzitorii: presiunea osmotică determină deplasarea rapidă a apei către compartimentul cu concentraţie mai mare până când acestea se egalizează. Presiunea responsabilă de aceste deplasări depinde de numărul total de substanţe dizolvate şi este cunoscută sub numele de osmolalitate. Contribuţia unei substanţe la osmolalitate este independentă de sarcina electrică şi de greutatea moleculară. Sărurile de sodiu, glucoza şi ureea alcătuiesc majoritatea particolelor solubile prezente în mod normal în LEC.

Osmolalitatea este exprimată în miliosmoli de substanţă dizolvată pe kg de solvent. Sodiul, glucoza şi ureea reprezintă componentele normal prezente în LEC care determină în cea mai mare parte osmolalitatea. Osmolalitatea plasmatică poate fi măsutată direct sau poate fi calculată după următoarea formulă:

Osmolalitatea plasmatică (mOsm/kg H_2O) = 2 x Na (mmol/l)
+ ureea (mmol/l)
+ glicemia (mmol/l)

Scanned with OKEN Scanner

Atunci când ureea şi glucoza sunt măsurate în mg/dl, se foloseşte factorul de conversie corespunzător substanţei:

Osmolalitatea plasmatică (mOsm/kg H_2O) = 2 x Na (mmol/l)
+ glucoza (mg/dl)/18
+ uree (mg/dl)/2,8

Multiplicarea cu 2 reflectă anionii care însoţesc sodiul. Valoarea normală a osmolalităţii extracelulare este de 285-295 mOsm/kg.

Substanţe osmotice exogene ca manitolul, glicolul, etanolul sunt măsurate de osmometre dar nu sunt incluse în formula de mai sus. O diferenţă între osmolalitatea măsurată şi cea calculată (gaura osmolară) este utilă pentru diagnostic, semnificând prezenţa unei substanţe exogene.

Pe de altă parte, osmolalitatea totală nu este întotdeauna echivalentă cu osmolalitatea efectivă, cunscută şi sub numele de "tonicitate". Substanţele care traversează cu uşurinţă membrana celulară (uree, glucoză, etanol) nu determină modificări ale tonicităţii, Substanţe ca sodiul şi potasiul, care nu pot traversa membrana şi cunosc o anumită compartimentare sunt cele ce crează gradientul osmotic şi prin aceasta reglează trecerea apei către şi din celulă. Din această cauză, atunci când vrem să confirmăm existenţa unor perturbări ale osmolalităţii trebuie apreciată doar concentraţia substanţelor care o pot influenţa.

În timp ce sodiul este reglat în primul rând de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, bilanţul hidric se află în primul rând sub controlul arginin vasopresinei (AVP, hormonul antidiuretic).

AVP este un neuropeptid alcătuit din 9 amino-acizi, secretat de neuronii magnocelulari hipotalamici (nuclei supraoptic şi paraventricular), stocat în hipofiza posterioară şi secretat în fluxul sanguin de către axonul terminat aflat la acest nivel. Reglarea secreţiei de AVP este realizată de osmoreceptori şi baroreceptori.

Osmoreceptorii sunt localizaţi la nivelul hipotalamusului şi exercită următoarele influenţe:

- stimulează secreţia de AVP când creşte osmolalitatea plasmatică
- inhibă secreţia AVP când scade osmolalitatea plasmatică

Baroreceptorii sunt localizaţi la nivelul carotidei şi al arcului aortic.

- stimulează AVP când scade tensiunea arterială medie

La nivel renal, AVP controlează permeabilitatea pentru apă prin intermediul receptorului V2, polipeptidic, cuplat cu proteina G. Legarea AVP de receptorul

Scanned with OKEN Scanner

V2 îl va activa pe acesta, determinând creşterea AMPc cu activarea protein kinazei A şi fosforilarea canalelor de apă - aquaporina 2 (AQP2). Fosforilarea a cel puţin 3 din cei 4 monomeri ai tetramerului AQP2 va duce la redistribuţia AQP2 din veziculele de stocare la nivelul membranei apicale a tubilor colectori, făcând acestă membrană permeabilă pentru apă şi va stimula resorbţia de apă şi antidiureză. Când este absorbită o cantitate suficientă de apă nivelul AVP scade şi AQP2 va fi reinternalizată, ceea ce duce la scăderea reabsorbţiei de apă.

Numeroase substanţe secretate în condiţii fiziologice sau patologice pot influenţa secreţia AVP: dopamina, angiotensina II, acetilcolina, bradikinina, prostaglandinele, histamina, neuropeptidul Y o stimulează în vreme ce opioizii, hormonul natriuretic atrial, oxidul nitric o inhibă. O serie de substanţe au o acţiune dual: noradrenalina stimulează secreţia de AVP prin receptorii α_1 dar o şi inhibă prin receptorii α_2 şi β. Aceste influenţe explică rolul AVP în perturbările homeostaziei hidrice în bolile severe.

Definiţie

În pofida marei variaţii a ingestiei de sodiu şi apă, sodiul seric este menţinut, datorită finelor mecanisme de reglare, în limite stricte, între 135 şi 144 mmol/l.

Hiponatremia reprezintă scăderea concentraţiei plasmatice a sodiului sub 135 mmol/l.

Frecvenţa

Hiponatremia este o perturbare electrolitică frecventă dar cu multiple forme de manifestare. Frecvenţa sa creşte odată cu vârsta. Riscul mai mare la persoanele în vârstă este legat de existenţa bolilor cronice şi de consumul cronic de medicamente.

Incidenţa hiponatremiei în spitale este evaluată la aproximativ 1%, ajungând la 30% în secţiile de terapie intensivă. Pacienţii spitalizaţi care au hiponatremie prezintă şi o rată mai mare a mortalităţii, apropiindu-se de 40% la bolnavii cu afecţiuni grave.

Ca pondere a severităţii hiponatremiei se apreciază că 1% au forma acută simptomatică, 4% acută asimptomatica, 15-20% cronică simptomatică şi 75-80% cronică asimptomatică.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificare. Etiopatogenie

Simptomatologia clinică a hiponatremiei este determinată deopotrivă de severitatea şi de rapiditatea scăderii concentraţiei sodiului. Pacienţii cu hiponatremie minoră (între 130 şi 135 mmol/l) sunt în general asimptomatici. În hiponatremia moderată (125-130 mmol/l) apar greaţa şi vărsăturile. Sub 115-125 mmol/l apar cefaleea, confuzia, anorexia. Hiponatremia severă cu instalare rapidă determină leziuni cerebrale, comă, stop respirator.

În general, hiponatremia este clasificată în funcţie de tonicitatea serului în izotonică, hipotonică sau hipertonică, cea mai frecventă şi asociată cu boli severe fiind cea hipotonică. (Fig.6)

Hiponatremia izotonică

Creşterea excesivă a unor componente non-apoase ale plasmei, cum ar fi hiperproteinemia sau hiperlipidemia marcată (trigliceride sau chilomicroni mult crescuţi), poate da în mod fals o concentraţie scăzută a sodiului atunci când determinarea se face prin tehnici care se bazează pe diluţia plasmei. Aceasta "pseudohiponatremie" nu ar mai trebui să apară în condiţiile metodelor moderne de dozare, bazate pe electrozi specifici pentru ioni.

O hiponatremie izotonică poate să apară şi după prostatectomie transuretrală sau histerectomie în timpul cărora pacienţii pot absorbi o cantitate mare de glicină sau sorbitol, care determină o reducere prin diluţie a concentraţiei plasmatice de sodiu.

Întrucât hiponatremia izotonică nu determină deplasarea apei între sectorul intracelular şi cel extracelular, nu determină perturbări importante ale homeostaziei fluidelor.

Hiponatremia hipertonică

Prezenţa de particole osmotic active în plasmă determină deplasarea apei din sectorul intracelular către cel extracelular, determinând o scădere prin diluţie a Na^+ seric deşi, osmolalitatea rămâne crescută. Hiperglicemia dar şi substanţe ca manitolul, sorbitolul, substanţele de contrast pot induce acest efect.

Scanned with OKEN Scanner

În mod normal glucoza, care traversează aproape liber membrana celulară, nu modifică osmolalitatea, dar atunci când devine foarte crescută şi intrarea în celulă este dificilă (cum ar fi în deficitul de insulină) ea influenţează osmolalitatea extracelulară. Din punct de vedere practic, atunci când hiponatremia se datorează hiperglicemiei, ea se va corecta odată cu normalizarea nivelului glicemiei. Este deci important de evaluat contribuţia hipoglicemiei la hiponatremie. Metoda general acceptată este de a adăuga 1,6 mmol/l de sodiu pentru fiecare creştere a glucozei de 100 mg/dl. Date mai recente consideră însă 2,4 mmol/l ca fiind un factor mai bun, mai ales pentru valori ale glicemiei care depăşesc 400 mg/dl. Totuşi, întrucât această aproximare este aplicabilă doar persoanelor cu compoziţie corporală normală valoarea sa clinică este destul de redusă.

Hiponatremia hipotonică

Majoritatea hiponatremiilor sunt asociate cu hipoosmolalitate. Aceasta poate apare fie prin creşterea iniţială a apei totale cu scădere secundară a sodiului (prin diluţie), fie prin pierdere excesivă de sodiu, urmată de retenţie de apă (prin depleţie).

Hiponatremia de diluţie este determinată prin ingestie crescută de apă sau prin retenţie de apă.

Pentru ca ingestia de apă să ajungă să determine hiponatremie trebuie ca aportul să depăşească 10-15 l/zi (pentru a depăşi capacitatea organsimului de excreta excesul de apă) sau/şi aportul de apă să fie lipsit de săruri (ca la băutorii de bere în exces). O altă circumstanţă este la maratoniştii neprofesionişti care cresc în greutate prin cantitatea excesivă de lichide consumate pe timpul cursei.

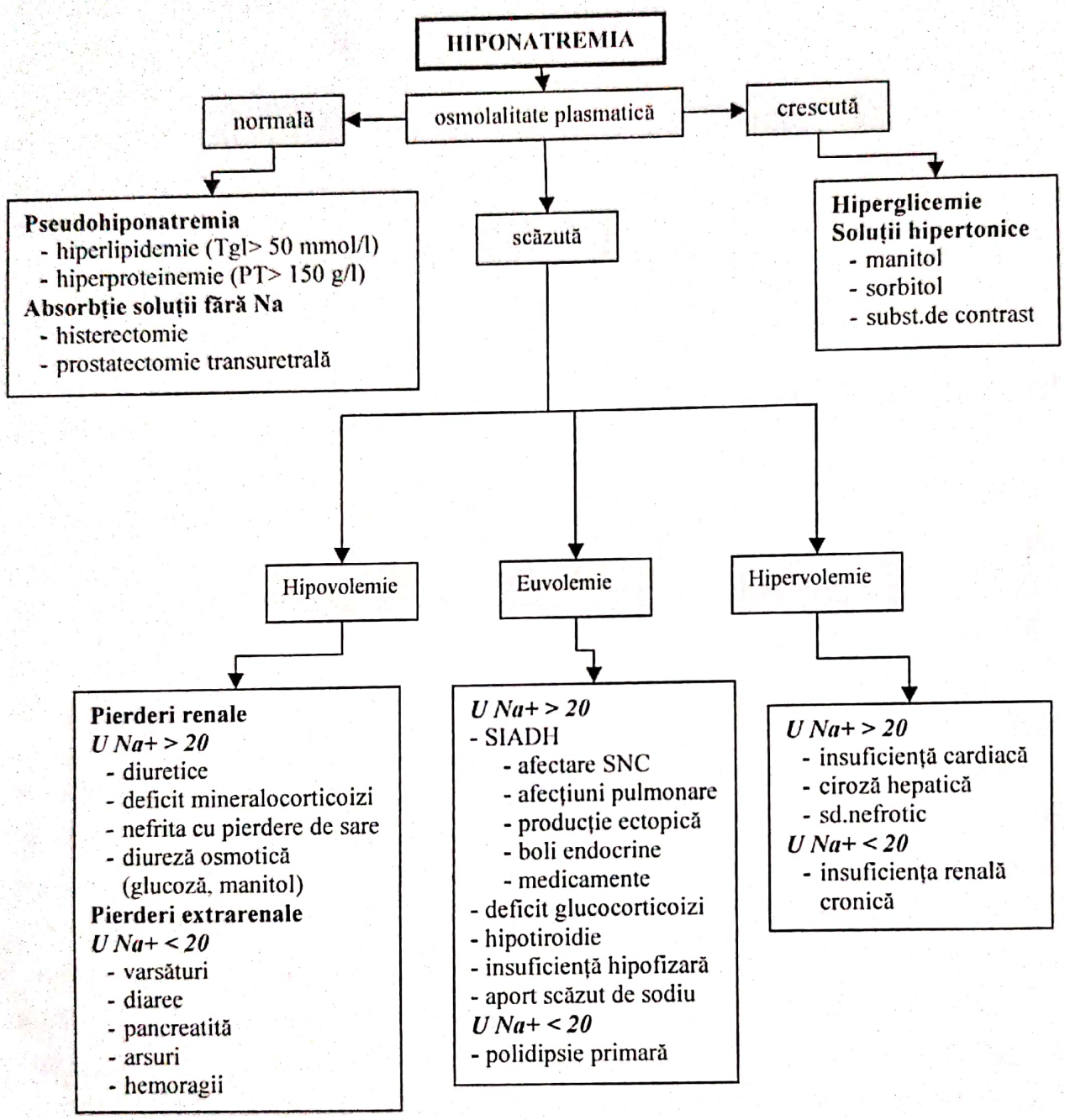
Incapacitatea organismului de a elimina apa este cea mai importantă cauză a hiponatremiei de diluţie. Aceasta apare fie prin afectarea excreţiei renale de apă liberă (sindrom nefrotic, insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică, hipotiroidie) fie prin afectarea funcţiei nefronului distal – reducerea ratei de resorbţie, excreţie susţinută, non-osmotică de AVP (deficit de glucocorticoizi, sindromul secreţiei inadecvate de ADH – SIADH).

Hiponatremia de depleţie are ca prim eveniment scăderea concentraţie totale de sodiu, urmată de retenţia secundară de apă. Pierderea de sare poate fi renală (nefropatie cu pierdere de sare, deficit de mineralocortiocizi, diretice) sau

Scanned with OKEN Scanner

extrarenală (gastrointestinală - diaree, vărsături, pancreatită; cutantă - transpirație, arsuri; hemoragii).

Figura 6. Clasificarea hiponatremiilor



U Na^+ = sodiu urinar; SIADH = secreție inadecvată de ADH; Tgl = trigliceride; PT = proteine totale

Hiponatremia hipoosmoolară este împărțită clasic în funcție de volumul de lichid extracelular în hipervolemică (aprox.24% din cazuri), hipovolemică (26%) și euvolemică (50%).

Complicațiile hiponatremiei hiposmolare apar mai frecvent la pacienți cu

Scanned with OKEN Scanner

retenție excesivă de apă, circumstanță în care diferența osmotică va determina trecerea apei din sectorul extracelular în cel intracelular. Cel mai vulnerabil organ este creierul. Cutia craniană limitând expansiunea edemului cerebral există o creştere a presiunii intracraniene cu risc de herniere. Edematierea creierului este maximă în primele ore de hiponatremie, ulterior creierul se adaptează şi scade presiunea prin eliminare de solviți. Acest fenomen adaptativ limitează gradul de afectare cerebrală atunci când hiponatremia se instalează lent. Pe de altă parte însă din cauza aceluiaşi proces adaptativ există riscul de demielinizare (mielinoza pontină centrală) în primele zile după corectarea rapidă a hiponatremiei.

Hiponatremia hipoosmolară hipovolemică

Pierderea simultană de apă şi sodiu duce la scăderea volumului lichidian extracelular. Aceasta reprezintă un stimul pentru secreția de AVP care, prin acțiune la nivelul receptorului renal, va determina reducerea eliminării de apă liberă. Aportul de apă prin ingestie sau infuzii va duce la apariția hiponatremiei.

Cauza cea mai frecventă o reprezintă **diureticele tiazidice**, în special la femeile în vârstă (dar în practică hiponatremia indusă de diuretice se prezintă deseori ca euvolemică, ilustrând relativitatea explicațiilor teoretice). Hiponatremia este, în acest caz, accentuată şi de hipokaliemie, care determină o accentuare a intrării sodiului în celulă. Pierderea urinară de sodiu este crescută, în pofida scăderii concentrație plasmatice (Na U > 20 mmol/l).

În **insuficiența corticosuprarenaliană** primară (boala Addison) decompensată tabloul clinic este dominat de deficiența de mineralocorticoizi. Deficitul de mineralocortiocizi duce la pierderea urinară excesivă de sodiu, scăderea volumului intravascular şi a filtratului glomerular , ceea ce duce la stimularea AVP prin intermediul baroreceptorilor. Creşterea AVP antrenează scăderea clearance-ului apei cu retenție hidrică secundară şi hiponatremie. Este interesant de remarcat că şi la pacienții cu hiponatremie şi insuficiență corticosuprarenaliană secundară există o hipersecreție de AVP în pofida hipoosmoolalității, corectată de aportul de glucocorticoizi. Deficitul de glucocorticoizi afectează direct excreția renală de apă probabil prin alterarea hemodinamicii renale şi prin facilitarea reabsorbției de apă: la pacienții cu deficit de glucocorticoizi AQP2 sunt up-regulate.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 23. Elemente de diferențiere în tre CSW și SIADH

	SIADH	CSW
Afectare cranio-cerebrală	+	+
Clinic	Euvolemie	Semne de deshidratare
Hiponatremie	+	+
Na U	↑	↑
Osmolalitate urinară	↑	↑
AVP	↑, inadecvat pentru osmolalitatea plasmatică	↑, inadecvat pentru osmolalitatea plasmatică
Mecanism creștere AVP	Reacțională la depleția volemică	Eveniment etiologic primar
Presiune venoasă centrală	↑ (> 6 cm H_2O)	↓ (< 6 cm H_2O)
Hematocrit	N	↑
Albumina serică	N	↑
K seric	↓ sau neschimbat	↑ sau neschimbat
Tratament	Restricție de lichide	Aport de lichide și săruri

CSW – pierdere de sare cerebrală (cerebral salt wasting); SIADH – secreție inadecvată de hormon antidiuretic

O formă aparte de hiponatremie datorată pierderii renale de sare, întâlnită la pacienții cu boli intracraniene (clasic hemoragie subarahnoidiană) este pierderea cerebrală de sare (cerebral salt wasting – CSW). Evenimentul inițial este pierderea de sare prin urină, ceea ce duce la scăderea volumului circulant, stimularea de AVP cu retenție de apă și, în final, hiponatremie. Mecanismul natriurezei nu este cunoscut dar au fost găsite concentrații crescute de peptid natriuretic atrial și/sau cerebral, care ar putea fi cauza excreției crescute de sare. Diferențierea CSW de SIADH, cu care are o serie de similitudini (Tab 23) este dificilă dar necesară, deoarece terapia este diferită: supleere volemică și de electroliți pentru CSW, restricție hidrică pentru SIADH. Uneori cele 2 mecanisme pot coexista, ceea ce face terapia și mai dificilă.

Pierderile extrarenale de sodiu și potasiu (vărsături, diaree, hemoragii, transpirații excesive antrenează pierdere de lichide și reprezintă un stimul important pentru AVP.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Hiponatremia hipoosmolară hipervolemică

În hiponatremia hipervolemică (insuficienţa cardiacă, ciroza hepatică, insuficienţa renală) există o retenţie paradoxală de apă şi sodiu în pofida excesului ambelor. Aparenta reducere a volumului arterial este sesizată de baroreceptori care vor stimula secreţia de AVP care va determina retenţia de apă. Studii pe animale au demonstrat şi o up-regulation a AQP2, care determină o scădere a clearance-ului apei.

În **insuficienţa cardiacă** congestivă creşterea AVP este un mecanism compensator faţă de diminuarea funcţiei cardiace. Creşterea volumului cardiac însă accentuează insuficienţa de pompă, ceea ce crează un cerc vicios cu accentuarea insuficienţei cardiace şi eliberarea unor nivele mai crescute de AVP. Activarea receptorilor V1 (vasconstrictori) ai AVP pare de asemenea să contribuie la insuficienţa cardiacă prin creşterea presarcinei şi a postsarcinei.

Atât în insuficienţa cardiacă cât şi în **ciroza hepatică** (în care hiponatremia este asociată cu utilizarea de diuretice, infecţii, sângerări varicoase, insuficienţă renală) hiponatremia este un factor de prognostic grav.

Hiponatremia hipoosmolară euvolemică

Numeroase afecţiuni se pot prezenta cu hiponatremie euvolemică. Evaluarea clinică a volumului plasmatic este puţin sensibilă, în timp ce unii parametri cum ar fi scăderea concentraţiei ureei sau a acidului uric sau creşterea osmolalităţii urinare se corelează cu LEC.

Sindromul de secreţie inadecvată de ADH este cea mai frecventă cauză de hiponatremie în bolile severe. Denumirea se datorează secreţiei nonosmotice de AVP, în pofida hipoosmolalităţii. Diagnosticul de SIADH ramân cele clasice, descrise de Bartter şi Schwartz în 1967 (citat de Verbalis, art.cit.):

- confirmarea hipoosmolalităţii (<275 mOsm/kg H_2O)
- concentraţie urinară neadecvată > 100 mOsm/kg H_2O
- euvolemie – definită prin excluderea hipovolemiei şi a hipervolemiei (vezi tabel 3)
- excreţie crescută de sodiu la o dietă normo-sodată şi cu aport normal de apă
- excluderea altor cauze de hipoosmoolalitate

principalele cauze de SIADH sunt prezentate în tabelul 24.

Tabel 24. Cauze de sindrom de secreție inadecvată de ADH

TUMORI MALIGNE

toracice

- cancere pulmonare (bronşic)
- mezoteliom
- timom

extratoracice

- digestive: pancreas, duoden
- nasofaringian
- uterin
- limfom
- leucemie

MEDICAMENTOASE

- *stimulare eliberare ADH*
  - nicotină
  - fenotiazine
  - antidepresive triciclice
  - agonişti dopaminergici
  - opioide
- *potențatoare ale acțiunii renale a ADH*
  - desmopresina
  - inhibitori ai sintezei de prostaglandine
  - oxitocina
- *mecanism mixt sau incert*
  - carbamazepina
  - clorpropamida
  - clofibrat
  - clonazepina
  - omeprazol
  - inhibitori recaptare 5HT
  - vincristina

BOLI PULMONARE

- *infecții*
  - pneumonie bacteriană sau virală
  - aspergiloză
  - HIV
- *ventilatorii*
  - insuficiență respiratorie acută
  - presiune ventilatorie pozitivă

AFECȚIUNI ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

- tumori
- abcese cerebrale
- hematom subdural
- afecțiuni inflamatorii
  - encefalită
  - meningită
  - LES
  - scleroză multiplă
- traumatism cranian
- hemoragie subarahnoidiană
- chirurgicală - adenomectomie transsfenoidală, secțiune de tijă
- hidrocefalie

ALTELE

- efort fizic intens
- SIDA
- atrofie senilă
- idiopatic

Scanned with OKEN Scanner

Insuficiența glucocorticoidă per se poate determina, așa cum am văzut anterior, hiponatremie. Corectarea hiponatremiei în insuficiența corticosuprarenaliană secundară după administrare de glucocorticoizi susține această afirmație.

Hiponatremia din hipotiroidism a fost considerată secuindară secreției inadecvate de ADH (debitul cardiac scăzut prin stimularea baroreceptorilor determină creşterea secreției de AVP) dar studii recente lansează ipoteza unor mecanisme AVP independente. Perturbările sunt ameliorate de corectarea hipotiroidiei.

Diagnostic clinic

Istoricul are un rol esențial în diagnosticul hiponatremiei, putând indentifica etiologia şi aprecia severitatea şi rapiditatea instalării simptomelor.

Esențiale pentru diagnostic sunt: aprecierea stării de hidratare (tab.25) şi natriureza, valoarea acesteia sub 20 mmol/l excluzând o cauză renală. Alte teste – cum ar fi osmolalitatea plasmatică (scăzută în majoritatea cazurilor) şi urinară (în general concentrată) sunt mai puțin discriminatorii.

Tabel 25. Semne clinice utile în aprecierea hidratării celulare

Semne de deshidratare extracelulară
– scadere ponderală
– pliu cutanat persistent
– uscăciunea mucoaselor
– hipotensiune (inițial ortostatică)
– tahicardie
– presiune venoasă jugulară scăzută
Semne de hiperhidratare extracelulară
– creştere ponderală
– edeme
– ascită

Anamneza şi examenul clinic pot sugera diagnosticul etiologic: ingestie de medicamente, (asupra cărora trebuie insistat, mai ales la persoanele vârstnice, care în general au o medicație cronică), aport excesiv de apă, bere etc., afecțiuni

Scanned with OKEN Scanner

cauzale ca insuficiența cardiacă congestivă, boala Addison, insuficiență hipofizară, hipotiroidie

Simptomele dominante în hiponatremie sunt neurologice și sunt determinate de severitatea hiponatriemiei dar și, mai ales, de rapiditatea instalării acesteia.

- 130-135 mmol/l – asimptomatici
- 125-130 mmol/l – greață, vărsături
- 115-120 mmol/l – cefalee, letargie, dezorientare, agitație
- < 120 mmol/l – comă, leziuni cerebrale permanente, stop respirator, herniere cerebrală, moarte

Perturbările metabolice asociate (acidoză, hipoxie) agravează de obicei simptomatologia.

Hiponatremia acută se poate asocia cu leziuni cerebrale ireversibile și chiar moarte, ceea ce impune intervenția terapeutică rapidă și viguroasă. Hiponatremia cronică simptomatică poate și ea să se asocieze cu o creștere a morbidității prin ea însăși sau în cazul unei creșterei rapide a sodiului în sânge.

Diagnosticul paraclinic presupune confirmarea hiponatremiei, evaluarea osmolalității plasmatice și urinare și a stării de hidratare.

Tratament

Tratamentul trebuie introdus cu atenție, rata de corecție a hiponatremiei fiind de o importanță crucială.

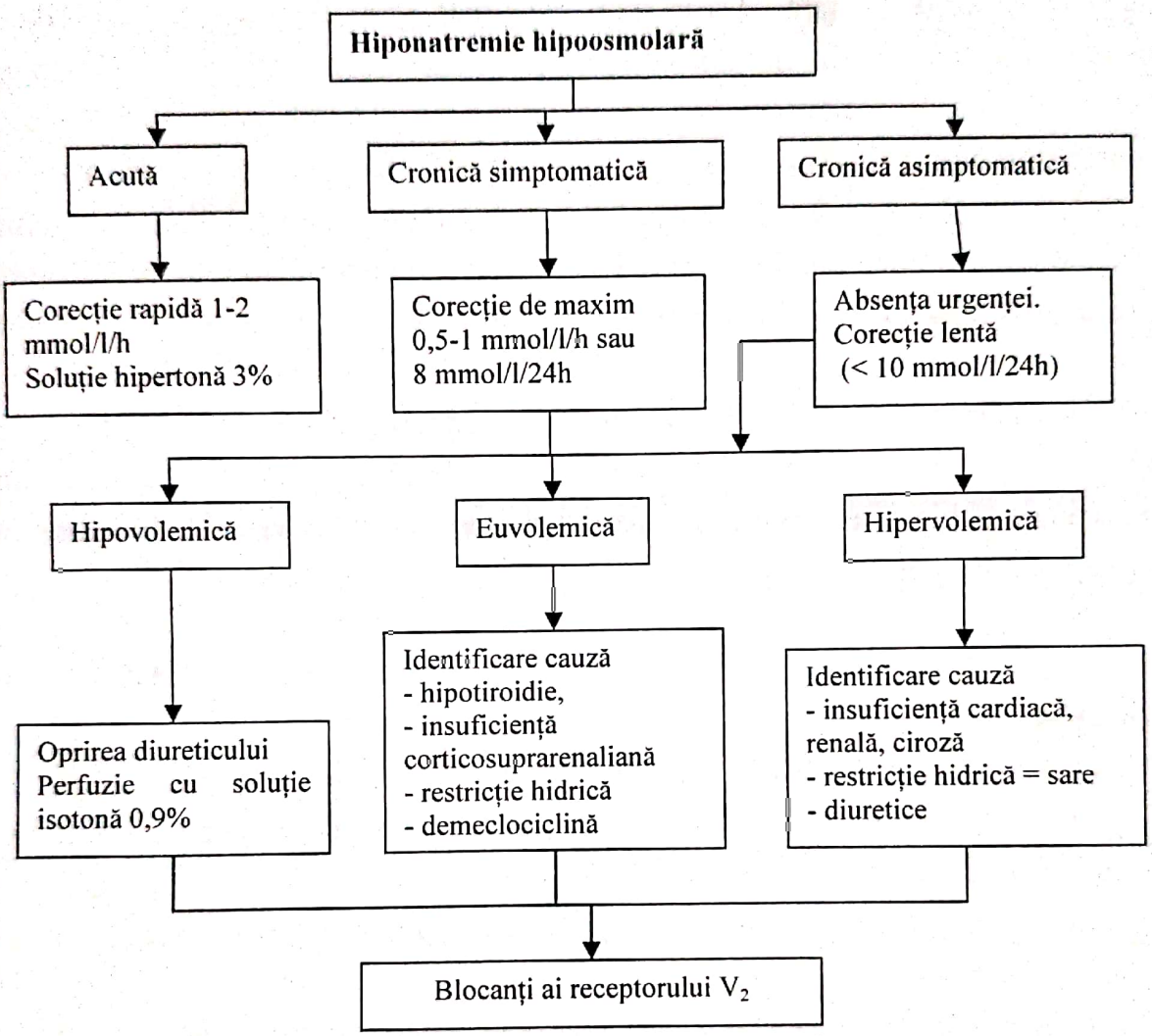
Corectarea se face în funcție de volemie și de severitatea hiponatremiei. La pacienții cu instalare acută (definită arbitrar ca < 48 ore) sau la cei cu simptomatologie severă se admite totuși o rată orară inițială mai mare, de 2-3 mmol/l/zi. În hiponatremiile acute cu valori foarte scăzute ale sodiului (<110 mmol/l), scopul fiind rapida corectare a hiponatremiei, se administrează soluție hipertonă - NaCl 3%., cu o rată de 102 mmol/l, la pacienții comatoși rata este încă mai mare: 3-5 mmol/l/h dar doar pentru o scurtă peioradă de timp (1-2 ore).

La pacienții cronici, creșterea rapidă a nivelului de sodiu implică riscul de mielinoză pontină, care poate să apară în câteva zile de la instituirea tratamentului, mai ales la pacienți malnutriți, alcoolici sau cu alte boli cornice debilitante. Majoritatea cazurilor raportate au apărut la o corecție 12 mmol/zi.

Scanned with OKEN Scanner

În general se recomandă o corectare de maxim 8 mmol/zi, cu o rată inițială orară de 0,5-1 mmol/l.

Figura 7. Tratamentul hiponatremiilor hipoosmolare



Supravegherea tratamentului presupune:

- stare de conştienţă
- greutate
- puls, TA
- diureză orară
- ascultaţie pulmonară (aprecierea hiperhidratării)
- ionograma sanguină şi urinară (1-2 ori/zi, cu excepţia cazurilor cu corecţie rapidă, când frecvenţa e odată la 2-4 ore)

Scanned with OKEN Scanner

Oprirea perfuzării soluției hipertonice se face atunci când simptomele se ameliorează și/sau când sodiul a ajuns la 120 mmol/l.

La pacienții cu SIADH cu simptomatologie severă cronică restricția hidrică este principala terapie, scopul fiind menținerea unui aport cu 500 ml mai puțin decât eliminările urinare. Acest scop este însă greu de atins în unitățile de terapie intensivă unde se administrează o serie întreagă de medicamente perfuzabile sau la pacienți cu hemoragie subarahnoidiană la care există riscul de infarct cerebral.

O terapie alternativă o reprezintă demeclociclina, o tetraciclină care inhibă efectele antidiuretice ale AVP, 600-1200 mg/zi, sau administrarea de furosemid (recomandată de unii autori și în formele acute), 20-40 mg/zi.

O nouă clasă terapeutică și-a demonstrat eficiența: antagoniștii de receptor al AVP, "vaptanii", care previn inserarea membranară a AQP2, determinând excreția de lichid fără solviți, cunoscută sub numele de "aquaresis" (conivaptan, lixivaptan, tolvaptan).

De reținut

- Hiponatremia este o afecțiune comună, mai ales la persoanele vârstnice.
- Hiponatremiile moderate sunt asimptomatice. Hiponatremia severă este însă asociată cu o creștere a morbidității și a mortalității.
- Intensitatea și gravitatea simptomelor depinde și de rapiditatea instalării hiponatremiei.
- Etiologia hiponatremiei poate fi de multe ori dedusă din anamneză. Cauzele iatrogene sunt frecvente.
- Diagnosticul se bazează pe determinarea sodiului plasmatic și urinar și pe aprecierea stării de hidratare.
- Cu excepția instalării acute, corectarea hiponatremiei se face lent, cu monitorizare clinică și a sodiului plasmatic.

Bibliografie selectivă

Adler Myers S, Verbalis JG. Disorders of water hmoeostasis in critical ilness. Endocrinol Metab Clin N Am, 2006, 35:873-894.

Adrogue HJ, Madias NE: Hyponatremia. N Engl J Med, 2000, 342:1581–1589.

Scanned with OKEN Scanner

Cawley MJ. Hyponatremia: current treatment strategies and the role of vasopressin antagonists. Ann Pharmacother, 2007;41(5):840-850 .

Cluitmans FH, Meinders AE. Management of severe hyponatremia: rapid or slow correction? Am J Med, 1990, 88(2):161-166.

Covic M, Ungureanu G, Covic A. Tulburările acido-bazice şi hidroelectrolitice. In G Ungureanu. Terapeutică medicală. Ed II-a. Polirom. Iaşi, 2000, 368-392.

Fourlanos S. Managing drug-induced hyponatraemia in adults. Aust Prescr, 2003, 26:114-117.

Haycock G. Hyponatraemia. Arch Dis Child Ed Pract, 2006;91;37-41.

Hettema ME, Halma C. Beer drinker's hyponatraemia: a case report. Neth J Med. 1999, 54(3):105-107.

Kamath S, Laskar R, Yancy C. Novel therapies for heart failure: vasopressin and selective aldosterone antagonists. CHF, 2005;11(1):21-27.

Miller M. Hyponatremia and arginine vasopressin dysregulation: mechanisms, clinical consequences, and management. J Gen Intern Med, 2006, 54(2):345-353.

Munger M. New agents for managing hyponatremia in hospitalized patients. Am J Health-Syst Pharm, 2007;64(3):253-265.

Parenti G, Ricca V, Zogheri A, Serio M, Mannelli M, Peri A. A case of hyponatremia caused by central hypocortisolism. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(4):369-375.

Reynolds R, Seckl J. Hyponatraemia for the clinical endocrinologist. Clin Endocrinol 2005;63(4):366-374.

Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. BMJ, 2006, 332:702-705.

Robinson AG, Verbalis JG. Posterior pituitary gland. In P Larsen, H Kronenberg, S Melmed, K Polonsky Williams Textbook of Endocrinology, 10th edition, 2002, Philadelphia, W.B.Saunders, 281-330.

Sturat W, Smellie A, Heald A. Hyponatremia and hypernatremia: pitfalls in testing. BMJ, 2007, 334: 473-476.

Wong LL, Verbalis JG. Systemic diseases associated with disorders of water homeostasis. Endocrinol Metab Clin North Am, 2002, 31(1):121-40.

Wada K, Matsukawa U, Fujimori A, Arai Y, Sudoh K, Sasamata M, Miyata K. A novel vasopressin dual v1a/v2 receptor antagonist, conivaptan hydrochloride, improves hyponatremia in rats with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Bio Pharm Bull, 2007, 30(1) 91—95.

Scanned with OKEN Scanner